

貯法：

冷所保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

鎮痛・解熱・抗炎症剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

ボルタレン[®]サポ[®] 12.5mg

ボルタレン[®]サポ[®] 25mg

ボルタレン[®]サポ[®] 50mg

Voltaren[®] SUPPO[®]

ジクロフェナクナトリウム坐剤

承認番号	12.5mg : 15600AMZ01040000
	25mg : 15600AMZ01041000
	50mg : 15600AMZ01042000
薬価収載	1981年12月
販売開始	1982年2月
効能追加	1988年11月
再審査結果	1994年9月

NOVARTIS

【警告】

幼小児・高齢者又は消耗性疾患の患者は、過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすいので、これらの患者には特に慎重に投与すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させる。〕(ただし、「1. 慎重投与」の項参照)
- 重篤な血液の異常のある患者〔副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。〕(「4. 副作用」の項参照)
- 重篤な肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため肝障害を悪化させることがある。〕(「4. 副作用」の項参照)
- 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化させることがある。〕
- 重篤な高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 直腸炎、直腸出血又は痔疾のある患者〔粘膜刺激作用によりこれらの症状が悪化することがある。〕
- アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕
- インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者（「10. その他の注意」の項参照）
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- トリアムテレンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【組成・性状】

品名	ボルタレンサポ 12.5mg	ボルタレンサポ 25mg	ボルタレンサポ 50mg
成分・含量 (一個中)	ジクロフェナクナトリウム(日局) 12.5mg	ジクロフェナクナトリウム(日局) 25mg	ジクロフェナクナトリウム(日局) 50mg
添加物	グリセリン脂肪酸エステル(基剤)		
性状	わずかに脂肪臭を有する白色～淡黄色の紡錘形肛門坐剤		
溶融温度	約35℃		
質量(約)	1g	1g	2g

【効能又は効果】

- 下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、後陣痛
- 手術後の鎮痛・消炎
- 他の解熱剤では効果が期待できないか、あるいは、他の解熱剤の投与が不可能な場合の急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の緊急解熱

【用法及び用量】

成人：ジクロフェナクナトリウムとして通常1回25～50mgを1日1～2回、直腸内に挿入するが、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。

低体温によるショックを起こすことがあるので、高齢者に投与する場合には少量から投与を開始すること。

小児：ジクロフェナクナトリウムとして1回の投与に体重1kgあたり0.5～1.0mgを1日1～2回、直腸内に挿入する。

なお、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。

低体温によるショックを起こすことがあるので、少量から投与を開始すること。

年齢別投与量の目安は1回量として下記のとおりである。

1才以上3才未満：6.25mg
3才以上6才未満：6.25～12.5mg
6才以上9才未満：12.5mg
9才以上12才未満：12.5～25mg

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
 - (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
 - (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。〕
 - (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させることがある。〕
 - (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発することがある。〕
 - (6) 腎血流量が低下しやすい患者〔心機能障害のある患者、利尿剤や腎機能に著しい影響を与える薬剤を投与中の患者、腹水を伴う肝硬変のある患者、大手術後、高齢者等では有効循環血流量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。〕
 - (7) 高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
 - (8) 心機能障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕



- (9) SLE（全身性エリテマトーデス）の患者〔SLE症状（腎障害等）を悪化させるおそれがある。〕
- (10) 過敏症の既往歴のある患者
- (11) 気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。〕
- (12) 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- (13) クロウン病の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- (14) 高齢者及び幼小児〔副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。〕（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」、「7. 小児等への投与」の項参照）
- (15) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者（ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能又は効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。）

2. 重要な基本的注意

- (1) ジクロフェナクナトリウム製剤を投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効類薬（サリチル酸系医薬品）とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告があるので、本剤を小児のウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
〔ライ症候群：水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、CK（CPK）の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕
- (2) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (3) 患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う幼小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。特に連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害に先行して、あるいは同時に急激な意識障害があらわれることがある。
- (5) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (6) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (7) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (8) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (9) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (10) 本剤投与中に眠気、めまい、霧視を訴える患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素CYP2C9で代謝される。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアムテレン （トリテレン）	急性腎不全があらわれたとの報告がある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、トリアムテレンの腎障害を増大すると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9を阻害する薬剤 ボリコナゾール等	本剤のCmaxとAUCが増加することがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるCYP2C9を阻害する。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。
リチウム 強心配糖体 ジゴキシン等 メトトレキサート	これらの薬剤の血中濃度を高め、その作用を増強することがある。必要に応じて、これらの薬剤の用量を調節する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の腎クリアランスが低下するためと考えられる。
アスピリン	相互に作用が減弱されることがある。	アスピリンは本剤の血漿蛋白結合を減少させ、血漿クリアランスを増加させることにより、その血中濃度を減少させる。逆に、本剤により、アスピリンの尿中排泄量が増加するとの報告がある。
	消化器系の副作用を増強させるおそれがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	相互に胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等	相互に副作用、特に、胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなる。
降圧剤 β-遮断剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	これらの薬剤の降圧作用を減弱することがあるので、用量に注意すること。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を減弱するおそれがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
利尿剤 ヒドロクロロチアジド フロセミド等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の利尿効果を減弱するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン カンレノ酸 抗アルドステロン剤 エプレレノン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。また、腎機能障害患者における重度的高カリウム血症が発現するおそれがある。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起ると考えられる。 危険因子：腎機能障害

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリン レピバリン クロピドグレル エノキサパリン等	出血の危険性が增大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。	本剤の血小板機能阻害作用とこれらの薬剤の作用により、出血の危険性が増大する。
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。	機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎障害に対して保護的な作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、腎障害を増大すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査例数1,420例中、106例（7.46％）に130件の副作用が認められた。症状としては下痢・軟便・腹痛等の消化器症状70例（4.93％）が主なもので、他に肛門部刺激による局所症状17例（1.20％）、めまい等の精神神経症状10例（0.70％）、浮腫8例（0.56％）、発疹等の皮膚症状6例（0.42％）がみられている。

また、市販後の使用成績調査21,958例中、390例（1.78％）に482件の副作用が認められている。症状としては下痢・便秘・腹部不快感・悪心等の消化器症状182例（0.83％）が主なもので、他に局所症状46例（0.21％）、低体温30例（0.14％）、浮腫、発疹等がみられている。

（承認時まで及び再審査終了時までの調査）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

下記のような副作用があらわれることがある。
このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック（胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、四肢冷却、血圧低下、意識障害等）、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）
- 2) 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍

**3) 消化管の狭窄・閉塞（消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある）

- 4) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
- 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
- 6) 急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）（症状・検査所見：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等）、ネフローゼ症候群
- 7) 重症喘息発作（アスピリン喘息）
- 8) 間質性肺炎
- 9) うっ血性心不全、心筋梗塞

- 10) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）〔特にSLE又はMCTD等のある患者では注意すること。〕
- 11) 重篤な肝障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）
- 12) 急性脳症（特に、かぜ様症状に引き続き、激しい嘔吐、意識障害、痙攣等の異常が認められた場合には、ライ症候群の可能性を考慮すること）
- 13) 横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある）（症状：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等）
- 14) 脳血管障害

** (2) その他の副作用

	頻度不明	0.1％～5％未満	0.1％未満
消化器	胃痛、小腸・大腸の潰瘍、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、痔炎、食道障害	悪心・嘔吐、腹痛、下痢、軟便及び直腸粘膜の刺激	消化性潰瘍、胃腸出血、便秘、食欲不振、口内炎、胃炎、吐血、下血
血液	出血傾向、血小板機能低下（出血時間の延長）	—	貧血
肝臓	黄疸	AST（GOT）・ALT（GPT）上昇	肝障害
皮膚	多形紅斑	—	光線過敏症、紫斑、そう痒症
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	—	発疹、蕁麻疹、顔面浮腫
精神神経系	不眠、神経過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害	—	眠気、めまい、頭痛
感覚器	視覚異常（霧視等）、味覚障害、聴覚障害	—	耳鳴
循環器	頻脈	—	血圧低下、血圧上昇、動悸
その他	発汗、脱毛、血管炎	浮腫	発熱、胸痛、全身けん怠感

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。【警告】及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。〕
- (2) 子宮収縮を抑制することがある。
- (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) ウイルス性疾患（水痘、インフルエンザ等）の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 新生児及び乳児は、一般に体温調節機構が不完全なため、本剤の投与により過度の体温下降を起こす可能性があるため、新生児及び乳児には、過度の体温上昇等やむを得ない場合にのみ投与すること。

8. 過量投与

徴候、症状：過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

処置：非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。
低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。
蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

使用時：(1)直腸投与による外用にのみ使用すること。
(2)本剤はできるだけ排便後に投与すること。

10. その他の注意

- (1) インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者（主として小児）のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとする報告がある。
- (2) インフルエンザ脳炎・脳症例の病理学的検討において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、また、ジクロフェナクナトリウムは血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が強いとの報告がある。
- (3) 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。
- (4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。¹⁻³⁾

【薬物動態】

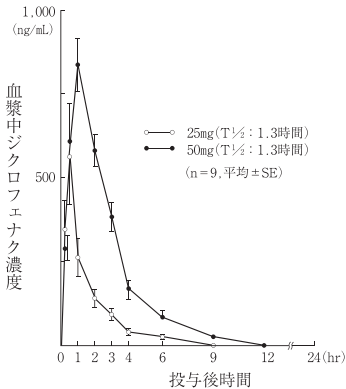
1. 吸収・血中濃度^①

健康成人にボルタレンサボ25mg及び50mgを朝食1時間後に単回直腸投与した場合の平均血漿中濃度は図のように推移した。

薬物動態パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng/mL・hr)	T _{1/2} (hr)
ボルタレンサボ 25mg	0.81±0.28	570±134	864±172	1.3
ボルタレンサボ 50mg	1.00±0.14	881±83	2,440±191	1.3

(n = 9、平均±SE)



2. 代謝・排泄

健康成人に経口投与した場合の尿中には未変化体の他5種類の水酸化体が認められており、その大部分はグルクロン酸抱合体である。^{5,6)}（外国人のデータ）
また、健康成人に¹⁴C-ジクロフェナクナトリウム50mgを経口投与又は静脈内投与した場合、投与後12時間で投与量の約40%が尿中に96時間で約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄される。⁷⁾（外国人のデータ）
小児における吸収及び排泄パターンは成人での場合と類似している。^{8,9)}

【臨床成績】

国内111施設で計1,420例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験（承認時まで）の概要は次のとおりである。

	疾患名	例数	有効	有効率(%)
成人	関節リウマチ	65	40	61.5
	変形性関節症	84	49	58.3
	腰痛症	80	57	71.3
	後陣痛	33	25	75.8
	手術後の疼痛・炎症	278	217	78.1
	急性上気道炎	31	18	58.1
小児	手術後の疼痛・炎症	83	66	79.5
	発熱疾患（主に急性上気道炎）における解熱	290	266	91.7

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用¹⁰⁻¹³⁾

(1) 急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫（ラット）に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進（マウス）に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。

(2) 重急性・慢性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す（ラット）。これらの作用は、インドメタシン及びプレドニゾンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。

2. 鎮痛作用^{10,12)}

ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法（モルヒネ負荷マウス）、酢酸ストレッチ法（マウス）、Randall-Selitto法（ラット）等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。

3. 解熱作用¹⁴⁾

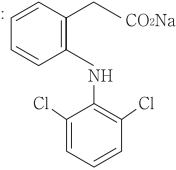
ジクロフェナクナトリウムは、直腸内投与により、ラット及びウサギにおけるイースト発熱、リボポリサッカライド発熱に対し優れた解熱作用を示し、その作用はインドメタシン（直腸内投与）より強い。成熟動物と幼若動物の間に効果の差異はなく、正常体温にもほとんど影響を及ぼさない。

4. プロスタグランジン合成阻害作用¹⁵⁾

ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のウミクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ジクロフェナクナトリウム（Diclofenac Sodium）

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate

分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量：318.13

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水又は酢酸（100）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

分配係数：13.4〔1-オクタノール/水（pH7.4のリン酸緩衝液）〕

【包装】

ボルタレンサボ12.5mg：（アルミコンテナー）50個

ボルタレンサボ25mg：（アルミコンテナー）50個

ボルタレンサボ50mg：（アルミコンテナー）50個、250個

【主要文献】

- 1) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 35(1), 76, 1996 [VOLM03650]
- 2) Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol. 35(5), 458, 1996 [VOLM03676]
- 3) Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology 39(8), 880, 2000 [VOLM04908]
- 4) 水島 裕ほか：炎症 8(5), 475, 1988 [VOLJ00563]
- 5) Faigle, J. W. et al. : Xenobiotica 18(10), 1191, 1988 [VOLM01866]
- 6) Degen, P. H. et al. : Xenobiotica 18(12), 1449, 1988 [VOLM01895]
- 7) 社内資料：血中濃度、排泄および代謝に関するヒトでの実験 [VOLU00034]
- 8) 浜本虎太ほか：現代の診療 22(10), 1307, 1980 [VOLJ00157]
- 9) 東 文生：耳鼻咽喉科臨床 75(6), 1445, 1982 [VOLJ00254]
- 10) 高島俊行ほか：基礎と臨床 6(8), 1682, 1972 [VOLJ00044]
- 11) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌 69(2), 299, 1973 [VOLJ00050]
- 12) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌 69(2), 319, 1973 [VOLJ00054]
- 13) 青木隆一ほか：基礎と臨床 6(8), 1770, 1972 [VOLJ00020]
- 14) 社内資料：成熟および幼若動物における解熱作用 [VOLU00097]
- 15) Menassé, R. et al. : Scand. J. Rheumatol. Suppl. 22, 5, 1978 [VOLM00345]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト

* 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

(09)

製造販売

ノバルティスファーマ株式会社

* 東京都港区虎ノ門1-23-1

貯法：

防湿、室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

鎮痛・抗炎症剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

ボルトレン錠 25mg

Voltaren® Tablets 25mg

ジクロフェナクナトリウム錠

承認番号	22000AMX00959000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1974年2月
再評価結果	1994年9月
効能追加	2005年12月

NOVARTIS

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させる。〕（ただし、「1. 慎重投与」の項参照）
2. 重篤な血液の異常のある患者〔副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。〕（「4. 副作用」の項参照）
3. 重篤な肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため肝障害を悪化させることがある。〕（「4. 副作用」の項参照）
4. 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化させることがある。〕
5. 重篤な高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
6. 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
8. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕
9. インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者（「10. その他の注意」の項参照）
10. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
11. トリアムテレンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

【組成・性状】

品名	ボルトレン錠25mg		
成分・含量	1錠中ジクロフェナクナトリウム（日局）25mg		
添加物	ポビドン、セルロース、トウモロコシデンプン、乳糖、無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、三二酸化鉄、タルク		
性状	淡黄赤色のフィルムコート錠		
外形			
識別コード	CG 301		
大きさ(約)	直径：7.1mm 厚さ：3.3mm 質量：0.14g		

【効能又は効果】

①下記の疾患ならびに症状の鎮痛・消炎

関節リウマチ、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱鞘炎、頸肩腕症候群、神経痛、後陣痛、骨盤内炎症、月経困難症、膀胱炎、前眼部炎症、歯痛

②手術ならびに抜歯後の鎮痛・消炎

③下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）

【用法及び用量】

①②

通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1日量75～100mgとし原則として3回に分け経口投与する。また、頓用する場合には25～50mgとする。なお、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

③

通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回量25～50mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大100mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
- (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。〕
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させることがある。〕
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発することがある。〕
- (6) 腎血流量が低下しやすい患者〔心機能障害のある患者、利尿剤や腎機能に著しい影響を与える薬剤を投与中の患者、腹水を伴う肝硬変のある患者、大手術後、高齢者等では有効循環血液量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。〕
- (7) 高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- (8) 心機能障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (9) SLE（全身性エリテマトーデス）の患者〔SLE症状（腎障害等）を悪化させるおそれがある。〕
- (10) 過敏症の既往歴のある患者
- (11) 気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。〕
- (12) 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- (13) クロウン病の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- (14) 食道通過障害のある患者〔食道に停留し食道潰瘍を起こすおそれがある。〕（「9. 適用上の注意」の項参照）
- (15) 高齢者及び小児〔副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。〕（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」、「7. 小児等への投与」の項参照）
- (16) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロ



ストールによる治療が行われている患者（ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能又は効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。）

2. 重要な基本的注意

- (1) ジクロフェナクナトリウム製剤を投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効類薬（サリチル酸系医薬品）とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告があるので、本剤を小児のウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
〔ライ症候群：水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、CK（CPK）の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕
- (2) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (3) 患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。特に連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害に先行して、あるいは同時に急激な意識障害があらわれることがある。
- (5) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (6) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (7) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (8) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (9) 本剤投与中に眠気、めまい、霧視を訴える患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素CYP2C9で代謝される。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
トリアムテレン（トリテレン）	急性腎不全があらわれたとの報告がある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、トリアムテレンの腎障害を増大すると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9を阻害する薬剤 ポリコナゾール等	本剤のCmaxとAUCが増加することがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるCYP2C9を阻害する。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。
リチウム 強心配糖体 ジゴキシン等 メトトレキサート	これらの薬剤の血中濃度を高め、その作用を増強することがある。必要に応じて、これらの薬剤の用量を調節する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の腎クリアランスが低下するためと考えられる。
アスピリン	相互に作用が減弱されることがある。	アスピリンは本剤の血漿蛋白結合を減少させ、血漿クリアランスを増加させることにより、その血中濃度を減少させる。逆に、本剤により、アスピリンの尿中排泄量が増加するとの報告がある。
	消化器系の副作用を増強させるおそれがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	相互に胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等	相互に副作用、特に、胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなる。
降圧剤 β-遮断剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	これらの薬剤の降圧作用を減弱することがあるので、用量に注意すること。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を減弱するおそれがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
利尿剤 ヒドロクロロチアジド フロセミド等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の利尿効果を減弱するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン カンレノ酸 抗アルドステロン剤 エプレレノン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。また、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。危険因子：腎機能障害
抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリン レビパリン クロビドグレル エノキサパリン等	出血の危険性が増大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。	本剤の血小板機能阻害作用とこれらの薬剤の作用により、出血の危険性が増大する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。	機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎障害に対して保護的な作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、腎障害を増大すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミン パロキセチン	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査例数1,474例中、160例（10.85％）に239件の副作用が認められた。症状としては胃部不快感等の消化器症状139例（9.43％）が主なものであり、他に、浮腫14例（0.95％）、発疹等の皮膚症状23例（1.56％）等がみられている。

なお、市販後の使用成績調査では、35,653例中2,749例（7.71％）に4,545件の副作用が認められた。症状としては、消化器症状2,365例（6.63％）、ついで浮腫などの全身症状215例（0.60％）、皮膚症状172例（0.48％）などがみられている。（承認時まで及び市販後使用成績調査の累計）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

以下のような副作用があらわれることがある。

このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック（胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、四肢冷却、血圧低下、意識障害等）、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）
- 2) 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍

**3) 消化管の狭窄・閉塞（消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある）

- 4) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
- 5) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
- 6) 急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）（症状・検査所見：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等）、ネフローゼ症候群
- 7) 重症喘息発作（アスピリン喘息）
- 8) 間質性肺炎
- 9) うっ血性心不全、心筋梗塞
- 10) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）〔特にSLE又はMCTD等のある患者では注意すること〕
- 11) 重篤な肝障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）
- 12) 急性脳症（特に、かぜ様症状に引き続き、激しい嘔吐、意識障害、痙攣等の異常が認められた場合には、ライ症候群の可能性を考慮すること）

- 13) 横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある）（症状：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等）

14) 脳血管障害

** (2) その他の副作用

	頻度不明	0.1％～5％未満	0.1％未満
消化器	小腸・大腸の潰瘍、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、痔炎、食道障害、胃炎	食欲不振、悪心・嘔吐、胃痛、腹痛、下痢、口内炎	消化性潰瘍、胃腸出血、口渇、便秘、吐血、下血
血液	血小板機能低下（出血時間の延長）	—	貧血、出血傾向
肝臓	—	—	黄疸、肝障害、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇
皮膚	光線過敏症、多形紅斑、紫斑	—	そう痒症
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	発疹	蕁麻疹、顔面浮腫
精神神経系	神経過敏、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害	—	頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ
感覚器	聴覚障害	—	視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害
循環器	頻脈	—	血圧上昇、血圧低下、動悸
その他	脱毛、発熱、胸痛、血管炎	浮腫	全身けん怠感、発汗

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。〕
- (2) 子宮収縮を抑制することがある。
- (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

- (1) ウイルス性疾患（水痘、インフルエンザ等）の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 小児では、副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

8. 過量投与¹⁾

徴候、症状：過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

処置：非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。

○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。

○低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。

蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。



9. 適用上の注意

服用時：食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

- (1) インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者（主として小児）のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとする報告がある。
- (2) インフルエンザ脳炎・脳症例の病理学的検討において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、また、ジクロフェナクナトリウムは血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が強いとの報告がある。
- (3) 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。
- (4) ノンステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。²⁻⁴⁾

【薬物動態】

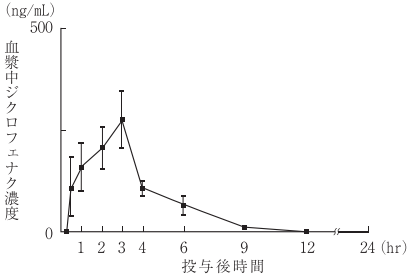
1. 吸収・血中濃度⁵⁾

健康成人9名にボルタレン錠25mgを朝食1時間後に単回経口投与した場合の平均血漿中濃度は図のように推移した。

薬物動態パラメータ

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng/mL・hr)	T _{1/2} (hr)
ボルタレン錠 25mg	2.72±0.55	415±57	998±84	1.2

(n = 9、平均±SE)



2. 代謝・排泄⁶⁻⁸⁾

健康成人に経口投与した場合、尿中には未変化体の他5種類の水酸化体が認められており、その大部分はグルクロン酸抱合体である。(外国人のデータ)
健康成人に¹⁴C-ジクロフェナクナトリウム50mgを経口投与又は静脈内投与した場合、投与後12時間で投与量の約40%が尿中に、96時間で約60%が尿中に、約30%が糞中に排泄される。(外国人のデータ)

【臨床成績】

二重盲検比較試験10試験を含む国内127施設における臨床適用例総計2,889例中、臨床効果についての判定が行われた2,690例での本剤の有効率(著効+有効)は、70%であった。1日投与量並びに投与回数は、それぞれ75~100mg/日、3~4回/日が大半を占め、また投与日数は1~559日間に及んでいる。
本剤の承認適応疾患における疾患別有効率は、次のとおりである。

疾患名	例数	有効	有効率(%)
関節リウマチ	93	48	51.6
変形性関節症	188	117	62.2
変形性脊椎症	94	63	67.0
腰痛症	248	158	63.7
腱鞘炎	26	15	57.7
頸肩腕症候群	76	42	55.3
神経痛	70	51	72.9
後陣痛	91	67	73.6
骨盤内炎症	101	67	66.3
月経困難症	52	42	80.8
膀胱炎	170	113	66.5
前眼部炎症	94	72	76.6
手術後の疼痛・炎症	202	146	72.3
抜歯後の疼痛・炎症	345	284	82.3

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用⁹⁻¹²⁾

(1) 急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫(ラット)に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑(モルモット)に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進(マウス)に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。

(2) 亜急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す(ラット)。これらの作用は、インドメタシン及びブレドニゾロンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。

2. 鎮痛作用^{9,11,13)}

ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法(モルヒネ負荷マウス)、酢酸ストレッチャ法(マウス)、Randall-Selitto法(ラット)等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。
また、ヒトでの歯髄電気刺激法による試験(経口投与)で、ジクロフェナクナトリウム投与群(50mg投与)では、30分値で初期値の平均値に対して疼痛閾値の有意の上昇が、またプラセボ投与群に対しても30分値で有意に高いことが認められている。

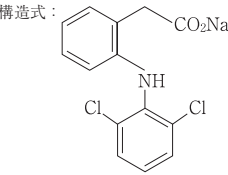
3. 解熱作用¹⁴⁾

ジクロフェナクナトリウムは、酵母による発熱(ラット)を低用量で抑制し、その作用はフェニルブタゾンより明らかに強く、インドメタシンよりやや強い。

4. プロスタグランジン合成阻害作用¹⁵⁾

ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のミクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

【有効成分に関する理化学的知見】



一般名: ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium)
化学名: Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate
分子式: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂
分子量: 318.13
性状: 白色〜微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。
分配係数: 13.4 [1-オクタノール/水 (pH7.4のリン酸塩緩衝液)]

＊【包装】

ボルタレン錠25mg 100錠 (PTP) 500錠 (PTP) 1,000錠 (PTP・バラ)
2,100錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 「日本チバガイギー医薬品 過量使用時の症状と処置」日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集, 1987, P.91 [VOL00703]
- 2) Akil, M. et al.: Br. J. Rheumatol. 35(1), 76, 1996 [VOL003650]
- 3) Smith, G. et al.: Br. J. Rheumatol. 35(5), 458, 1996 [VOL003676]
- 4) Mendonca, L. L. F. et al.: Rheumatology 39(8), 880, 2000 [VOL004908]
- 5) 水島 裕ほか: 炎症 8(5), 475, 1988 [VOL00563]
- 6) Faigle, J. W. et al.: Xenobiotica 18(10), 1191, 1988 [VOL01866]
- 7) Degen, P. H. et al.: Xenobiotica 18(12), 1449, 1988 [VOL01895]
- 8) 社内資料: 血中濃度、排泄および代謝に関するヒトでの実験 [VOL000034]
- 9) 高島俊行ほか: 基礎と臨床 6(8), 1682, 1972 [VOL000044]
- 10) 鶴見介彦ほか: 日本薬理学雑誌 69(2), 299, 1973 [VOL000050]
- 11) 鶴見介彦ほか: 日本薬理学雑誌 69(2), 319, 1973 [VOL000054]
- 12) 青木隆一ほか: 基礎と臨床 6(8), 1770, 1972 [VOL000020]
- 13) 続 益展ほか: 歯科展覧 41(6), 1059, 1973 [VOL000026]
- 14) Krupp, P. J. et al.: Fifth Int. Congr. Pharmacol. Abstract, 1972 [VOL000004]
- 15) Menassé, R. et al.: Scand. J. Rheumatol. Suppl. 22, 5, 1978 [VOL000345]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間: 月~金 9:00~17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売
ノバルティスファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

(14)

ジョイクル関節注 30mg

1.8 添付文書（案）

生化学工業株式会社

最新の添付文書を参照する

目次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	効能又は効果の設定根拠	3
1.8.1.1	効能又は効果（案）	3
1.8.1.2	効能又は効果（案）の設定根拠	3
1.8.2	用法及び用量の設定根拠	4
1.8.2.1	用法及び用量（案）	4
1.8.2.2	用法及び用量（案）の設定根拠	4
1.8.3	使用上の注意の設定根拠	5
1.8.4	参考文献	8
1.8.5	添付文書（案）	9

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果の設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、変形性膝関節症（膝 OA）患者を対象とした第 III 相試験（613/1031 試験）及び膝以外の変形性関節症（OA）患者として変形性肩関節症（肩 OA）、変形性肘関節症（肘 OA）、変形性股関節症（股 OA）及び変形性足関節症（足 OA）患者を対象とした第 III 相試験（613/1033 試験）の成績に基づき設定した。

613/1031 試験では、膝 OA 患者を対象に、SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週間ごとに繰り返し投与したときの有効性について、プラセボに対する優越性を検証した。主要評価項目である The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index（WOMAC）pain スコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量は、プラセボ群で-17.1 mm、SI-613 30 mg 群で-23.2 mm であった。投与群間の差（SI-613 30 mg 群-プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、-6.1 mm（-9.4, -2.8 mm、p <0.001）であり、SI-613 30 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（表 1.8-1）。また、効果は投与後 1 週から認められ、24 週間持続した。副次評価項目でも主要評価項目と同様の早期効果及び持続性が示され、SI-613 30 mg は疼痛に加え膝 OA の全般的な症状を改善することが示された。

613/1033 試験では、膝関節以外の OA 患者として、肩、肘、股及び足関節における OA 患者を対象に、SI-613 30 mg を対象関節腔内に 4 週間ごとに繰り返し 3 回投与したときの有効性について対象関節ごとにプラセボと比較した。主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコアの初回投与後 12 週間の平均のベースラインからの変化量（プラセボ群、SI-613 30 mg 群）及び投与群間の差（SI-613 30 mg 群-プラセボ群）（95%信頼区間）は、肩関節では-1.99、-1.84 及び 0.15（-0.48, 0.78）、肘関節では-2.89、-2.28 及び 0.61（-0.41, 1.62）、股関節では-2.10、-2.90 及び -0.81（-1.48, -0.13）、足関節では-1.89、-1.96 及び-0.07（-1.03, 0.89）であり、股及び足関節ではプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で変化量が大きく、投与群間の差の点推定値が 0 を下回った（表 1.8-2）。また、股関節では投与群間に有意差が認められた（p = 0.019）。股関節では、副次評価項目についても主要評価項目と同様に SI-613 30 mg 群で改善が示された。足関節では、主要評価項目における投与群間の差はわずかであったが、多くの副次評価項目においてプラセボ群と比較して SI-613 30 mg 群で数値的な改善が示された。

以上の結果から、本剤の膝 OA、股 OA 及び足 OA に対する有効性が確認されたと判断し、本剤の効能又は効果（案）を設定した。

表 1.8-1. WOMAC pain スコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1031 試験

投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量 ^{a)}		
			変化量 調整済平均値 [95%信頼区間]	プラセボとの差 [95%信頼区間]	P 値
プラセボ	220	65.2±7.6	-17.1 [-19.8, -14.4]	—	—
本剤	218	64.9±7.9	-23.2 [-25.9, -20.4]	-6.1 [-9.4, -2.8]	p<0.001

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、Kellgren and Lawrence 分類、性別及び医療機関を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した mixed model for repeated measures 解析

表 1.8-2. 被験者日誌による対象部位の痛みスコアの投与後 1 週から 12 週までの平均による評価：613/1033 試験

対象関節	投与群	例数	ベースライン 平均値±標準偏差	初回投与後 12 週間のベースラインからの変化量 ^{a)}	
				変化量 調整済平均値 [95%信頼区間]	プラセボとの差 [95%信頼区間]
肩関節	プラセボ	45	6.77±1.12	-1.99 [-2.49, -1.50]	—
	本剤	45	6.50±1.03	-1.84 [-2.33, -1.35]	0.15 [-0.48, 0.78]
肘関節	プラセボ	25	6.42±0.90	-2.89 [-3.79, -1.99]	—
	本剤	25	6.97±0.89	-2.28 [-3.19, -1.38]	0.61 [-0.41, 1.62]
股関節	プラセボ	44	6.99±1.05	-2.10 [-2.93, -1.26]	—
	本剤	46	6.89±1.08	-2.90 [-3.66, -2.15]	-0.81 [-1.48, -0.13]
足関節	プラセボ	30	6.86±1.14	-1.89 [-2.71, -1.08]	—
	本剤	30	7.18±0.98	-1.96 [-2.72, -1.19]	-0.07 [-1.03, 0.89]

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、変形性関節症の分類、病期分類、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定した mixed model for repeated measures 解析

1.8.2 用法及び用量の設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

通常、成人 1 回 1 シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg）を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

613/1111 試験において、白人健康成人男性には、SI-613 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 又は 60 mg が、日本人健康成人男性には、SI-613 15 mg、30 mg 又は 60 mg が単回投与され（SI-613 60 mg は、SI-613 30 mg/3 mL を 2 本（計 6 mL）投与した。その他の用量はいずれも 3 mL）、SI-613 60 mg までの忍容性が確認された。SI-613 及び SI-613 の代謝物の薬物動態パラメータは、白人男性及び日本人男性の間で同様であると考えられ、SI-613 の血漿中濃度は全用量で定量限界未満（<0.2 µg/mL）であり、ジクロフェナク（DF）、ジクロフェナクラクタム及びジクロフェナク結合ヒアルロン酸 4 糖（DF-HA4mer）の最高濃度及び濃度－時間曲線下面積は、いずれも用量の増加に伴って増加した。また、DF-HA4mer の血漿中濃度は、投与後 2 週で最高値に達し、投与後 4 週に向け減少することが確認された。

SI-613 の投与量（3 mL）の設定にあたっては、現在、医療現場で使用されているヒアルロン酸ナトリウム（HA）製剤の投与量及び 3 mL の HA は十分に膝関節腔表面を被覆するとの報告を参考とした⁽¹⁾。

613/1021 試験では、SI-613 15 mg 又は 30 mg を 3 mL、膝関節腔内に単回投与した。SI-613 15 mg 群、SI-613 30 mg 群ともに主要評価項目である WOMAC pain スコアにプラセボ群との有意差は認められなかったが、副次評価項目を含む各項目において、SI-613 15 mg 群と比較して SI-613 30 mg 群で高い有効性が示唆され、安全性において、いずれの用量でも临床上問題となる事象は認められなかったため、用量は SI-613 30 mg が優れていると考えた。また、非臨床試験では、抗原誘発ウサギ関節炎モデルに SI-613 を単回投与した結果、滑膜組織に 28 日間 DF が存在すること、投与後 28 日間膝関節腫脹を抑制していることが確認されており、本試験では、より評価に適切と考えられる集団を検討した追加解析の結果、投与後 4 週時点の SI-613 30 mg 群の有効性が最も高いことが示されたため、投与期間は 4 週間に 1 回が適切と考えた。

613/1022 試験では、膝 OA 患者の膝関節腔内に SI-613 30 mg を 4 週間ごとに繰り返し 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である WOMAC pain スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアにおいて、主要評価期間である初回投与後 12 週間の SI-613 30 mg のプラセボに対する有意な改善が認められた。安全性について、临床上問題となる事象は認められなかった。

これらの非臨床試験及び臨床試験の成績より、膝関節に対して 30 mg、3 mL、4 週間ごとの繰り返し投与が推奨用法・用量と考えられ、613/1031 試験では膝 OA 患者を対象として 4 週間ごとに繰り返し 6 回投与時のプラセボに対する優越性が検証された。加えて、膝以外の関節については、各関節で構造及び OA の病態は共通していることから、膝関節と同様の効果が期待できると考え、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象に 4 週間ごとに繰り返し 3 回投与時の有効性及び安全性を確認する 613/1033 試験を実施した。613/1033 試験では、膝以外の関節として股及び足 OA 患者に対する有効性が確認された。613/1032 試験では、膝、肩、肘、股及び足関節における OA 患者を対象に 4 週間ごとに繰り返し 13 回投与し、長期投与に伴う効果の減弱はないことが確認された。安全性については、613/1031 試験において SI-613 30 mg 投与により重篤な副作用であるアナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例（0.5%（1/220））に認められた。いずれの事象も中等度で、薬剤等による治療により回復が確認されており、通常診療下で管理可能であった。その他、長期投与時の安全性を含めいずれの試験においても临床上問題となる事象は認められなかった。

以上の結果から、対象部位を問わず、用法及び用量（案）を「通常、成人 1 回 1 シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg）を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。」とすることが妥当であると判断した。

1.8.3 使用上の注意の設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について（薬生発 0608 第 1 号、平成 29 年 6 月 8 日）」及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について（薬生

安発 0608 第 1 号、平成 29 年 6 月 8 日）」に準拠し、本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績、並びに類薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分、ジクロフェナクナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウムに対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者 [9.1.2 参照]	2.1 本剤はジクロフェナクナトリウムの遊離とヒアルロン酸ナトリウムの低分子化により代謝されることを踏まえ、医薬品の一般的な注意として設定した。 2.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の記載に準じて設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、投与後の局所安静などを患者に指示すること。 8.2 本剤が関節腔外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、関節腔内に確実に投与すること。 8.3 投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くおそれがあるので、炎症症状を抑えてから本剤を投与することが望ましい。	8.1 国内で実施された第 III 相試験（613/1031 試験、613/1032 試験、613/1033 試験）で、治験薬投与部位に高頻度で有害事象が認められたため設定した。 8.2 関節内投与製剤の記載に準じて設定した。 8.3 関節内投与製剤の記載に準じて設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠						
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者 関節内感染を誘発するおそれがある。 9.1.2 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴がある患者を除く） アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。 気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。〔2.2 参照〕 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤のラットにおける単回膝関節腔内投与時に胎盤・胎児移行性が認められており、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のラットにおける単回膝関節腔内投与時に乳汁中への移行が認められている。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			9.1.1 関節内投与製剤の記載に準じて設定した。 9.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の記載に準じて設定した。 9.5 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムをラット及びウサギに静脈内投与した時、胚・胎児発生に影響は認められなかった。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤では、妊娠後期の女性に使用した場合に、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。本剤のラットにおける[benzene ring-U-¹⁴C]ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの単回膝関節腔内投与時に、放射能の胎盤・胎児移行性が認められており、本剤が胎児に移行する可能性があるため設定した。 9.6 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムをラットに静脈内投与した時、母動物の生殖機能及び次世代の発生に影響は認められなかった。ラットにおける[benzene ring-U-¹⁴C]ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムの単回膝関節腔内投与時に、放射能の乳汁への移行性が認められている。授乳を通して本剤が哺乳中の児へ曝露される可能性があり、ヒトでの哺乳中の児における影響が不明であるため設定した。 9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児患者の安全性に関する情報は得られていないため設定した。						
10. 相互作用 10.2 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等</td><td>痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。</td><td>ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎鎮痛剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎鎮痛剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。	10.2 非ステロイド性消炎鎮痛薬の外皮用剤の記載に準じて設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎鎮痛剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。							

使用上の注意（案）	設定根拠																								
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（0.4%） 11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>1%～5%未満</td><td>0.1%～1%未満</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td>頭痛、振戦</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td></td><td>動悸</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>悪心、嘔吐</td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>筋骨格痛、筋肉痛、四肢不快感</td></tr><tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>注射部位関節痛</td><td>倦怠感、発熱、注射部位関節腫脹</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常</td></tr></table>		1%～5%未満	0.1%～1%未満	神経系障害		頭痛、振戦	心臓障害		動悸	呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	胃腸障害		悪心、嘔吐	筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋肉痛、四肢不快感	一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位関節痛	倦怠感、発熱、注射部位関節腫脹	臨床検査		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常	11. 国内で実施された第Ⅲ相試験（613/1031 試験、613/1032 試験、613/1033 試験）で認められた副作用の結果に基づいて設定した。
	1%～5%未満	0.1%～1%未満																							
神経系障害		頭痛、振戦																							
心臓障害		動悸																							
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難																							
胃腸障害		悪心、嘔吐																							
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋肉痛、四肢不快感																							
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位関節痛	倦怠感、発熱、注射部位関節腫脹																							
臨床検査		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常																							
14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与前の注意 14.1.1 本剤を箱又はブリストア包装の状態で冷蔵庫から取り出し、遮光下で室温に戻してから投与すること。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 本剤は関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。 14.2.2 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。 14.2.3 本剤は粘稠なため、22～23G 程度の注射針を用いて投与することが望ましい。 14.2.4 ルアーロック用注射針を使用し、しっかり固定するまで装着すること。 14.2.5 ブリストア包装を開封後は速やかに使用すること。 14.2.6 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。	14.1.1 必要な事前の準備について設定した。 14.2.1 関節内投与の一般的注意事項として設定した。 14.2.2 関節内投与の一般的注意事項として設定した。 14.2.3 本剤が粘稠な液体であることを踏まえ設定した。 14.2.4 本剤が粘稠な液体であることを踏まえ設定した。 14.2.5 本剤の品質の確保の観点から設定した。 14.2.6 本剤は無菌製剤であるため、開封済み製品及び残液が再使用されないよう設定した。																								
20. 取扱い上の注意 20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。 20.2 ブリストア包装が開封していたり、破損している場合、又はシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。	20. 本剤の品質の確保の観点から設定した。																								

1.8.4 参考文献

- (1) 並木 脩, 秋山 文世, 長谷川 清, 力丸 暘, 高橋 清二. 変形性膝関節症関節液とヒアルロン酸代謝. 膝. 1983;9:69-73.

1.8.5 添付文書（案）

次頁以降に、本剤の添付文書（案）を示した。

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

関節機能改善剤
ジクロフェナクエタールヒアルロン酸ナトリウム
処方箋医薬品^{注)}

承認番号	
販売開始	

ジョイクル[®]関節注30mg

JOYCLU[®]30mg intra-articular injection

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分、ジクロフェナクナトリウム及びヒアルロン酸ナトリウムに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者[9.1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1シリンジ（3mL）中にジクロフェナクエタールヒアルロン酸ナトリウム30mgを含有する。
添加剤	マクロゴール400（189mg）

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の粘稠な水性注射液
pH	4.8～5.4
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

変形性関節症（膝関節、股関節）

6. 用法及び用量

通常、成人1回1シリンジ（ジクロフェナクエタールヒアルロン酸ナトリウムとして1回30mg）を4週間ごとに関節腔内に投与する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、投与後の局所安静などを患者に指示すること。
- 8.2 本剤が関節腔外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、関節腔内に確実に投与すること。
- 8.3 投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くおそれがあるので、炎症症状を抑えてから本剤を投与することが望ましい。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者

関節内感染を誘発するおそれがある。

9.1.2 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴がある患者を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。
気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。[2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。また、本剤を単回膝関節腔内投与したラットにおいて、胎盤・胎児移行性が認められている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のラットにおける単回膝関節腔内投与時に乳汁中への移行が認められている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎鎮痛剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている ³⁾ 。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（0.4%）

11.2 その他の副作用

	1%～5%未満	0.1%～1%未満
神経系障害		頭痛、振戦
心臓障害		動悸
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難
胃腸障害		悪心、嘔吐
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋肉痛、四肢不快感
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位関節痛	倦怠感、発熱、注射部位関節腫脹
臨床検査		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 本剤を箱又はブリスター包装の状態で冷蔵庫から取り出し、遮光下で室温に戻してから投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤は関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。
- 14.2.2 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。
- 14.2.3 本剤は粘稠なため、22～23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- 14.2.4 ルアーロック用注射針を使用し、しっかり固定するまで装着すること。
- 14.2.5 ブリスター包装を開封後は速やかに使用すること。

14.2.6 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人（6例）に本剤30mgを単回膝関節腔内投与したときの血漿中ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム及びジクロフェナクの薬物動態パラメータは以下のとおりであった（日本人データ）⁴⁾。

薬物動態パラメータ（6例）

薬物動態パラメータ	ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム	ジクロフェナク
$C_{max}^{a)}$ (ng/mL)	— ^{d)}	0.808 (12.8)
$T_{max}^{b)}$ (h)	— ^{d)}	24.00 (12.00, 24.05)
$AUC_{0-168h}^{a)}$ (ng·h/mL)	— ^{d)}	64.46 (14.1)
$AUC_{0-\infty}^{a)}$ (ng·h/mL)	— ^{d)}	74.87 ^{c)} (14.5)
$t_{1/2}^{a)}$ (h)	— ^{d)}	61.52 (31.5)

a) 幾何平均値（幾何CV[%]）

b) 中央値（最小値，最大値）

c) 5例

d) 投与後28日までの全時点で定量下限未満（<0.2μg/mL）であったため算出不可

16.3 分布

ウサギに¹⁴C-ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム5mgを単回膝関節腔内投与したとき、放射能は速やかに膝関節組織に分布した⁵⁾。

16.4 代謝

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、主にジクロフェナクの遊離とヒアルロン酸の低分子化により代謝される。

健康成人（6例）に本剤60mg^{注)}を単回膝関節腔内投与したとき、主な血漿中代謝物は低分子化したヒアルロン酸が結合しているジクロフェナク、ジクロフェナク及びその類縁体（代謝物）であった（外国人データ）⁴⁾。

注) 承認を受けた用法及び用量：30mgを4週間ごとに関節腔内に投与

16.5 排泄

健康成人（6例）に本剤30mgを単回膝関節腔内投与したとき、投与されたジクロフェナクの2.8%が、投与後7日までにジクロフェナク又は低分子化したヒアルロン酸が結合しているジクロフェナク等として尿中に排泄された（日本人データ）⁴⁾。

ラットに¹⁴C-ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム0.5mgを単回膝関節腔内投与したとき、投与後70日までの尿中及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ52.5%及び43.0%であった⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（613/1031試験）

変形性関節症（膝関節）の患者440例を対象に無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し、本剤30mgを膝関節腔内に4週間ごとに繰り返し投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目であるWOMAC painスコア（100mmVAS）の初回投与後12週間の平均のベースラインからの変化量はプラセボ-17.1mm、本剤-23.2mmであった。群間差は-6.1mm [95%信頼区間：-9.4, -2.8mm]であり、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（p<0.001）⁷⁾。

投与群	例数	ベースライン 平均値 ±標準偏差	初回投与後12週間のベースライン からの変化量 ^{a)}		
			変化量 調整済平均値 [95%信頼区間]	プラセボとの差 [95%信頼区間]	P値
プラセボ	220	65.2±7.6	-17.1 [-19.8, -14.4]	—	—
本剤	218	64.9±7.9	-23.2 [-25.9, -20.4]	-6.1 [-9.4, -2.8]	p<0.001

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値、Kellgren and Lawrence分類、性別及び医療機関を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定したmixed model for repeated measures解析

副作用発現頻度は、4.1%（9/220例）であり、主に認められた副作用は、注射部位関節痛1.8%（4/220例）であった。重篤な副作用として、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各0.5%（1/220例）認められた⁷⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（613/1033試験）

変形性関節症（肩^{注)}、肘^{注)}、股、足関節^{注)}）の患者290例を対象に無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施し、本剤30mgを対象関節腔内に4週間ごとに3回投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である被験者日誌による対象部位の痛みスコア（11points NRS）の初回投与後12週間の平均のベースラインからの変化量の群間差[95%信頼区間]は、股関節で-0.81 [-1.48, -0.13]であり、群間差の点推定値が0を下回った⁸⁾。

注) 承認を受けた効能又は効果：変形性関節症（膝関節、股関節）

対象関節	投与群	例数	ベースライン 平均値 ±標準偏差	初回投与後12週間の ベースラインからの変化量 ^{a)}	
				変化量 調整済平均値 [95%信頼区間]	プラセボとの差 [95%信頼区間]
股関節	プラセボ	44	6.99±1.05	-2.10 [-2.93, -1.26]	—
	本剤	46	6.89±1.08	-2.90 [-3.66, -2.15]	-0.81 [-1.48, -0.13]

a) 投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、変形性関節症の分類、病期分類、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とし、患者における測定時点間の相関構造は無構造の共分散構造を仮定したmixed model for repeated measures解析

副作用発現頻度は、4.1%（6/146例）であり、主に認められた副作用は、倦怠感1.4%（2/146例）であった⁸⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、滑膜細胞での高分子量ヒアルロン酸の産生促進、軟骨細胞でのマトリックスメタロプロテアーゼの産生抑制及びシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン類の産生抑制を介して、変形性関節症の臨床症状を改善すると考えられる。

18.2 疼痛抑制作用

関節疼痛モデルラットにおいて、炎症足への荷重負荷の増加及び歩行状態の改善が認められた⁹⁾。

18.3 抗炎症作用

関節炎モデルラットにおいて、関節腫脹の軽減が認められ¹⁰⁾、また関節炎モデルウサギにおいて、関節液中のプロスタグランジンE₂濃度の低下が認められた¹¹⁾。

18.4 関節軟骨に対する作用

IL-1で刺激した正常ヒト軟骨細胞において、マトリックスメタロプロテアーゼの産生抑制が認められた（*in vitro*）¹²⁾。

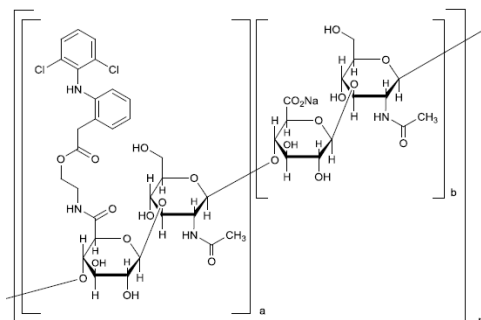
18.5 滑膜に対する作用

変形性関節症患者由来の滑膜細胞において、高分子量ヒアルロン酸の産生亢進が認められた（*in vitro*）¹³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジクロフェナクエタールヒアルロン酸ナトリウム
(Diclofenac Etalhyaluronate Sodium) [JAN]

構造式：



分子式： $[(C_{30}H_{35}Cl_2N_3O_{12})_a(C_{14}H_{20}NNaO_{11})_b]_n$

aとbの比は約1：5である

分子量：約130万（ポリエチレンオキサイド換算）

性状：白色の粉末

20. 取扱い上の注意

- 20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。
- 20.2 ブリスター包装が開封していたり、破損している場合、又はシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1シリンジ [3mL × 1]
10シリンジ [3mL × 10]

23. 主要文献

- 1) 生化学工業(株)社内資料：ラットを用いた薬物動態試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.4)
- 2) 生化学工業(株)社内資料：ラットを用いた薬物動態試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.6.3)
- 3) 堀 誠治.：日本化学療法学会雑誌. 2004;52:293-303.
- 4) 生化学工業(株)社内資料：第I相試験 (613/1111試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.1)
- 5) 生化学工業(株)社内資料：ウサギを用いた薬物動態試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.4.2.1)
- 6) 生化学工業(株)社内資料：ラットを用いた薬物動態試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.4.6.1.1)
- 7) 生化学工業(株)社内資料：国内第III相試験 (613/1031試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.4)
- 8) 生化学工業(株)社内資料：国内第III相試験 (613/1033試験) (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.5)
- 9) 生化学工業(株)社内資料：関節炎モデルラットを用いた薬理試験（鎮痛作用）(20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.1)
- 10) 生化学工業(株)社内資料：関節炎モデルラットを用いた薬理試験（抗炎症作用）(20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.3)
- 11) 生化学工業(株)社内資料：関節炎モデルウサギを用いた薬理試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.2.6)
- 12) 生化学工業(株)社内資料：ヒト軟骨細胞を用いた薬理試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 13) 生化学工業(株)社内資料：ヒト滑膜細胞を用いた薬理試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.6.2.2.1.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

生化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目6-1

26.2 販売元

小野薬品工業株式会社
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

ジョイクル関節注 30mg

1.9 一般的名称に係る文書

生化学工業株式会社

目次

1.9	一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1	JAN	3
1.9.2	INN.....	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 29 年 10 月 24 日付け薬生薬審発 1024 第 1 号により以下のように通知された。

JAN（日本名）：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム

JAN（英 名）：Diclofenac Etalhyaluronate Sodium

1.9.2 INN

WHO Drug Information, Vol. 29, No. 1, 2015, Recommended INN: List 73 の 77 頁に以下のように収載された。

r-INN : diclofenac etalhyaluronate

薬生薬審発 1024 第 1 号
平成 29 年 10 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

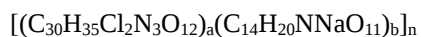
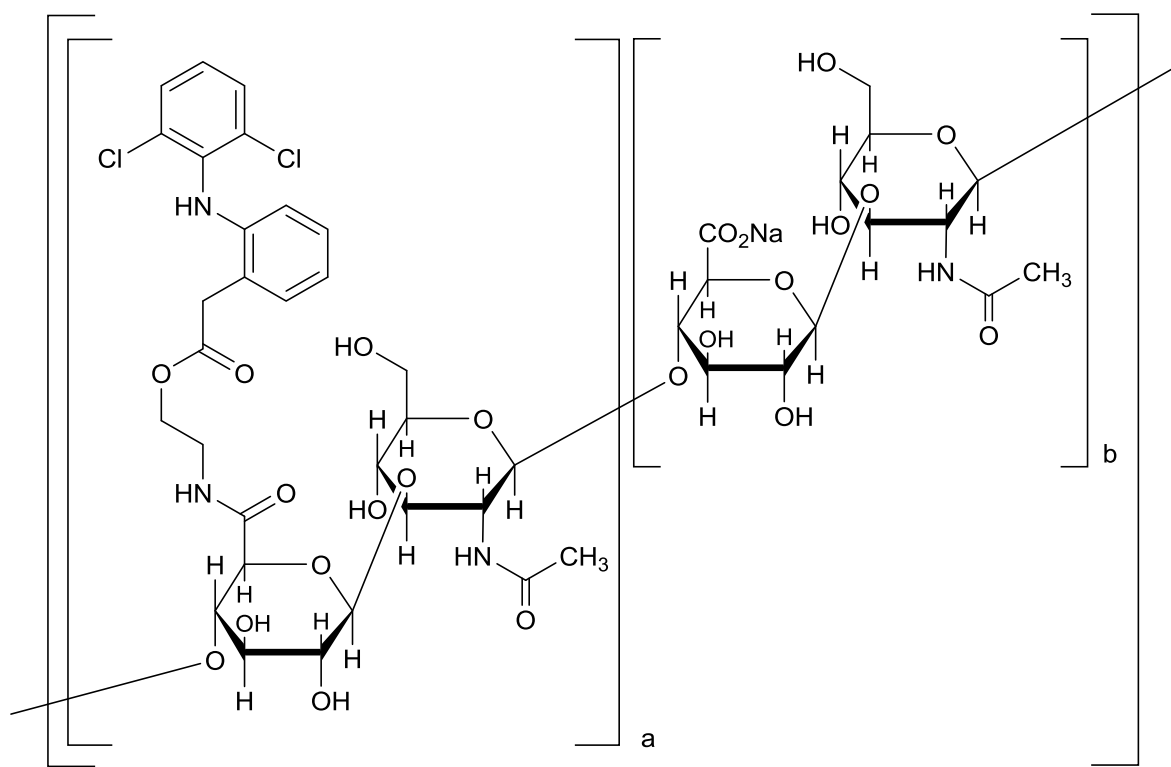
(別表2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 28-6-B11

JAN (日本名) : ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム

JAN (英 名) : Diclofenac Etalhyaluronate Sodium



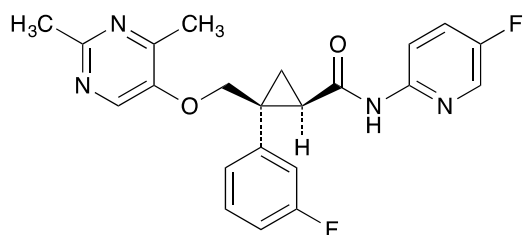
2-(2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセチルオキシ)エタンアミンで部分的にアミド化されたヒアルロン酸ナトリウム

Hyaluronic acid sodium salt partly amidified with 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

登録番号 28-6-B12

JAN（日本名）：レンボレキサント

JAN（英 名）：Lemborexant



C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

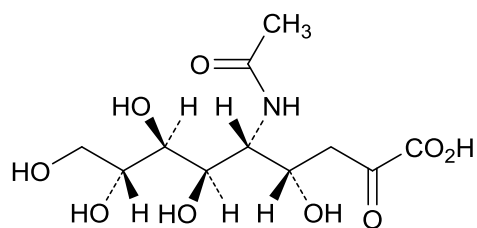
(1*R*,2*S*)-2-[[2,4-ジメチルピリミジン-5-イル)オキシ]メチル}-2-(3-フルオロフェニル)-*N*-(5-フルオロピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

(1*R*,2*S*)-2-[[2,4-Dimethylpyrimidin-5-yl]oxy]methyl}-2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide

登録番号 28-6-B13

JAN（日本名）：アセノイラミン酸

JAN（英 名）：Aceneuramic Acid

 $C_{11}H_{19}NO_9$

(4S,5R,6R,7S,8R)-5-アセトアミド-4,6,7,8,9-ペンタヒドロキシ-2-オキソノナン酸

(4S,5R,6R,7S,8R)-5-Acetamido-4,6,7,8,9-pentahydroxy-2-oxononanoic acid

登録番号 29-1-B2

JAN（日本名）：エラペグアダマーゼ（遺伝子組換え）

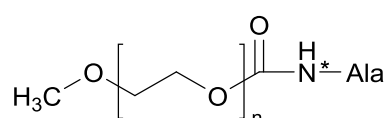
JAN（英名）：Elapegademase (Genetical Recombination)

アミノ酸配列等

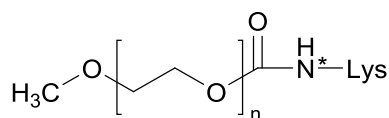
AQTPAFNPKPK VELHVHLDGA IKPETILYYG RKRGIALPAD TPEELQNIIG
MDKPLSLPEF LAKFDYYMPA IAGSREAVKR IAYEFVEMKA KDGVVYVEVR
YSPHLLANSK VEPIPNQAE GDLTPDEVVS LVNQGLQEGE RDFGVKVRSI
LCCMRHQPSW SSEVVVELCKK YREQTVVAID LAGDETIIEGS SLFPGHVKAY
AEAVKSGVHR TVHAGEVGSA NVVKEAVDTL KTERLGHHGYH TLEDTTLYNR
LRQENMHFEV CPWSSYLTA WKPDTHEHPVV RFKNDQVNYS LNTDDPLIFK
STLDTDYQMT KNEMGFTEEE FKRLNINAAG SSFLPEDEKK ELLDILLYKAY
GMPSPA

A1, K8, K10, K22, K32, K53, K63, K79, K89, K91, K110, K146, K169, K170, K198, K205, K224, K231, K272, K283, K300, K311, K330, K322, K339, K340, K348 : PEG 結合可能部位

ポリエチレングリコールの結合様式



* Ala残基の α -アミノ基



* Lys残基の ϵ -アミノ基

C₁₇₉₇H₂₇₉₅N₄₇₇O₅₄₄S₁₂ (タンパク質部分)

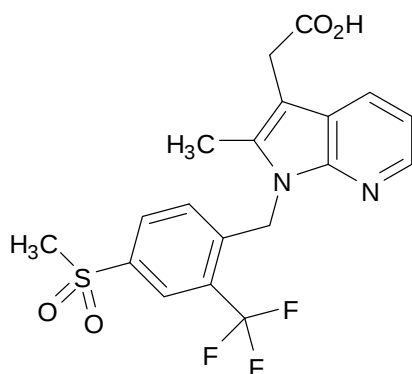
エラペグアダマーゼは、遺伝子組換えウシアデノシンデアミナーゼ類縁体であり、74番目のCysがSerに置換され、平均約13個のメトキシポリエチレングリコール鎖（分子量：約5,600）がカルボニル基を介して結合している（PEG結合可能部位：Ala1及びLys残基）。エラペグアダマーゼは、356個のアミノ酸残基からなるPEG化タンパク質（分子量：約115,000）である。

Elapegademase is a recombinant bovine adenosine deaminase analogue in which Cys74 is substituted by Ser, to which an average of approximately 13 methoxy polyethylene glycol polymers (molecular weight: ca. 5,600) per mole of protein are bound via carbonyl groups (potential pegylation sites: Ala1 and Lys residues). Elapegademase is a pegylated protein (molecular weight: ca. 115,000) consisting of 356 amino acid residues.

登録番号 29-1-B4

JAN（日本名）：フェビピプラント

JAN（英 名）：Fevipiprant



C₁₉H₁₇F₃N₂O₄S

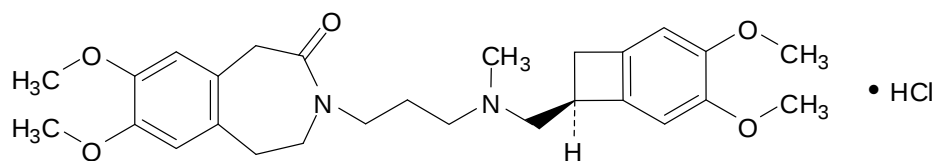
2-(1-{[4-(メタンスルホニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-2-メチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-3-イル)酢酸

2-(1-{[4-(Methanesulfonyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl]methyl}-2-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)acetic acid

登録番号 29-1-B5

JAN（日本名）：イバブラジン塩酸塩

JAN（英 名）：Ivabradine Hydrochloride



$C_{27}H_{36}N_2O_5 \cdot HCl$

3-{3-[[{(7S)-3,4-ジメトキシビシクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル]メチル}(メチル)アミノ]プロピル}-7,8-ジメトキシ-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-3-ベンゾアゼピン-2-オン 一塩酸塩

3-{3-[[{(7S)-3,4-Dimethoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-yl]methyl}(methyl)amino]propyl}-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one monohydrochloride

登録番号 29-1-B7

JAN（日本名）：デパツキシズマブ マホドチン（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Depatuxizumab Mafodotin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPSS MSVSVGDRVT ITCHSSQDIN SNIGWLQQKP GKSFKGLIYH
      |
GTNLDDGVPS RFSGSGSGTD YTLTISSLQP EDFATYYCVQ YAQFPWTFGG
      |
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV
      |
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
      |
LSSPVTKSFN RGEC
```

H鎖

```
QVQLQESGPG LVKPSQTLST TCTVSGYSIS SDFAWNIRQ PPGKGLEWMG
      |
YISYSGNTRY QPSLKSRTIT SRDTSKNQFF LKLNSVTAAD TATYYCVTAG
      |
RGFPYWGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP
      |
EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN
      |
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL
      |
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR
      |
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL
      |
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
      |
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
```

H鎖Q1：部分的ピログルタミン酸

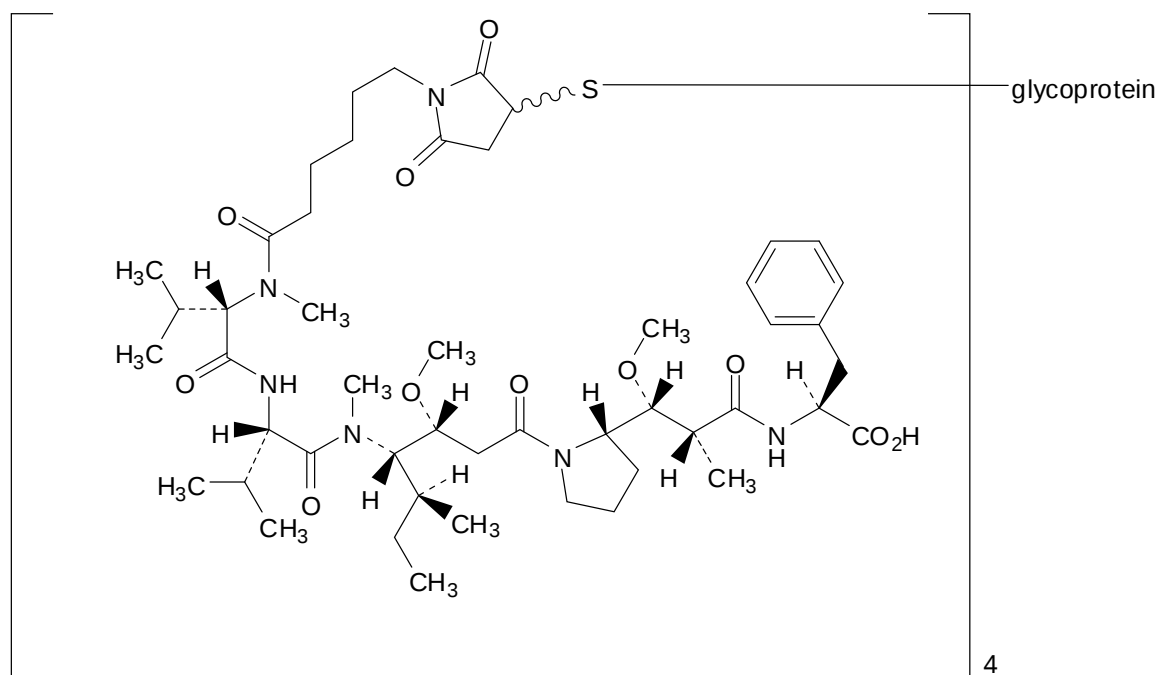
L鎖C214, H鎖C219, H鎖C225, H鎖C228：薬物結合可能部位

H鎖N296：糖鎖結合

H鎖K446：部分的プロセシング

L鎖C214－H鎖C219, H鎖C225－H鎖C225, H鎖C228－H鎖C228：ジスルフィド結合

マホドチンの構造式



C₆₄₂₈H₉₉₂₀N₁₇₀₄O₂₀₀₈S₄₂ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₁₈₆H₃₃₈₃N₅₇₇O₆₆₇S₁₄

L鎖 C₁₀₂₈H₁₅₈₁N₂₇₅O₃₃₇S₇

デパツキシズマブ マホドチンは、抗体薬物複合体（分子量：約 151,000）であり、デパツキシズマブ（遺伝子組換えモノクローナル抗体；分子量：約 147,000）の平均 4 個の Cys 残基に、モノメチルアウリスタチン F (*N*-[(2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-メチル-L-バリル-L-バリル)メチルアミノ]-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル]-L-フェニルアラニン) に 6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサノイル基がリンカーとして結合しているマホドチン (*N*-((2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1*H*-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-*N*-メチル-L-バリル-L-バリル}メチルアミノ)-3-メトキシ-5-メチルヘプタノイル)ピロリジン-2-イル)-3-メトキシ-2-メチルプロパノイル)-L-フェニルアラニン (C₄₉H₇₆N₆O₁₁；分子量：925.16)) が結合している。

デパツキシズマブは、ヒト化及びキメラ抗ヒト上皮成長因子受容体 (EGFR)モノクローナル抗体であり、H鎖はマウス抗ヒト EGFR 抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部、及びヒト IgG1 の定常部からなり、L鎖はマウス抗ヒト EGFR 抗体の可変部及びヒト IgG1 の定常部からなる。デパツキシズマブはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。デパツキシズマブは、446 個のアミノ酸残基からなる H鎖 (γ1鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L鎖 (κ鎖) 2 本で構成される糖タンパク質である。

Depatuxizumab Mafodotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 151,000) consisting of Mafodotin (*N*-((2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-({*N*-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoyl]-*N*-methyl-L-valyl-L-valyl}methylamino)-3-methoxy-5-methylheptanoyl]pyrrolidin-2-yl)-3-methoxy-2-methylpropanoyl)-L-phenylalanine (C₄₉H₇₆N₆O₁₁; molecular weight: 925.16)), which is composed of monomethylauristatin F (*N*-[(2*R*,3*R*)-3-((2*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-[(*N*-methyl-L-valyl-L-valyl)methylamino]-3-methoxy-5-methylheptanoyl]pyrrolidin-2-yl)-3-methoxy-2-methylpropanoyl]-L-phenylalanine) and 6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)hexanoyl linker, attached to an average of 4 Cys residues of Depatuxizumab (a recombinant monoclonal antibody; molecular weight: ca. 147,000).

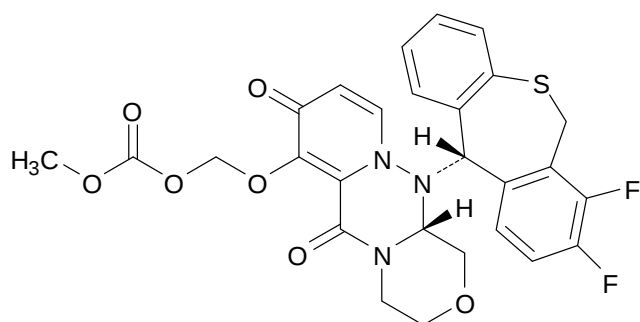
Depatuxizumab is a humanized and chimeric anti-human epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody in which the H-chains are composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human EGFR antibody, human framework regions and human IgG1 constant regions and the L-chains are composed of variable regions derived from mouse anti-human EGFR antibody and human IgG1 constant regions.

Depatuxizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Depatuxizumab is a glycoprotein composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 446 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 29-4-B1

JAN（日本名）：パロキサビル マルボキシル

JAN（英 名）：Baloxavir Marboxil



C₂₇H₂₃F₂N₃O₇S

炭酸({{(12aR)-12-[(11S)-7,8-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[*b,e*]チエピン-11-イル]-6,8-ジオキソ-3,4,6,8,12,12a-ヘキサヒドロ-1*H*-[1,4]オキサジノ[3,4-*c*]ピリド[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-7-イル}オキシ)メチルメチル

{{(12aR)-12-[(11S)-7,8-Difluoro-6,11-dihydrodibenzo[*b,e*]thiepin-11-yl]-6,8-dioxo-3,4,6,8,12,12a-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[3,4-*c*]pyrido[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl}oxy)methyl methyl carbonate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 73

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 73

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 73

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: <i>Recommended INN</i>	<i>Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula</i>
<i>DCI Recommandée</i>	<i>Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée</i>
<i>DCI Recomendada</i>	<i>Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada</i>
abrilumabum # abrilumab	immunoglobulin G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> integrin ITGA4_ITGB7 (integrin alpha4 (CD49d)_beta7, integrin α4β7, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule 1, LPAM-1)], <i>Homo sapiens</i> monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-444) [<i>Homo sapiens</i> VH(IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), hinge (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (220-220":221-221":224-224":227-227")-tetrakisdisulfide
abrilumab	immunoglobuline G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> intégrine ITGA4_ITGB7 (intégrine alpha4 (CD49d)_bêta7, intégrine α4β7, récepteur d'adressage spécifique des plaques de Peyer, LPAM-1)], <i>Homo sapiens</i> anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2 (1-444) [<i>Homo sapiens</i> (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), charnière (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère(220-220":221-221":224-224":227-227")-tétrakisdisulfure
abrilumab	inmunoglobulina G2-kappa, anti-[<i>Homo sapiens</i> integrina ITGA4_ITGB7 (integrina alfa4 (CD49d)_beta7, integrina α4β7, molécula de adhesión específica de linfocitos de las placas de Peyer, LPAM-1)], anticuerpo monoclonal de <i>Homo sapiens</i> ; cadena pesada gamma2 (1-444) [<i>Homo sapiens</i> (IGHV1-24*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.11] (1-118) -IGHG2*01 (CH1 (119-216), bisagra (217-228), CH2 (229-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (119-444)], (132-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [<i>Homo sapiens</i> V-KAPPA (IGKV1-12*01 (95.80%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero(220-220":221-221":224-224":227-227")-tetraakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKVSGYTLS DLSIHVVRQA PGKGLEWMGG 50
FDPQDGETIY AQKFQGRVTM TETSTDTAY MELSSLKSED TAVYYCATGS 100
SSSWFDPMGQ GTLTVTSAS TKGPSVFPLA PCSRSTSEST AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSNFGTQTYT 200
CNVDHKPSNT KVDKTVKRC CVECPCPCAP PVAGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV QFNWYVDGVE VHNATKPRE EQFNSTFRVV 300
SVLTVVHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPAPIE KTISKTKGQP REPQVYTLPP 350
SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPLMDSGDS 400
FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK 444

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS VSASVGRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG 50
ASNLESGVPS RFGSGSGSDT FTLTISLQPE EDFANYCQQ ANSFPTFGQ 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSLSTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 258-318 364-422
22"-96" 145"-201" 258"-318" 364"-422"
Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
23"-88" 134"-194"
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 132-214" 132"-214"
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 220-220" 221-221" 224-224" 227-227"
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
294, 294"

acorafloxacinum
acorafloxacin

7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroethylidene)piperidin-1-yl]-
1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-
1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

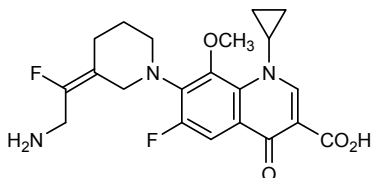
acorafloxacin

acide 7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroéthylidène)pipéridin-1-yl]-
1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-4-oxo-
1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

acorafloxacin

ácido 7-[(3*E*)-3-(2-amino-1-fluoroetilideno)piperidin-1-il]-
1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-
3-carboxílico

C₂₁H₂₃F₂N₃O₄



acumapimodum
acumapimod

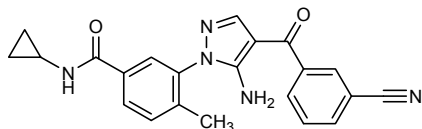
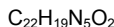
3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-
N-cyclopropyl-4-methylbenzamide

acumapimod

3-[5-amino-4-(3-cyanobenzoyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-
N-cyclopropyl-4-méthylbenzamide

acumapimod

3-[5-amino-4-(3-cianobenzoil)-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-ciclopropil-
4-metilbenzamida



albenatidum #
albenatide

S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[exendin-4 *Heloderma suspectum* precursor-(48-86)-peptidyl (exenatidyl)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tetraazapentacosyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl}human serum albumin. Peptide is synthetic, and human serum albumin is produced in *Saccharomyces cerevisiae*.

albénatide

S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[précurseur de l'exendin-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidyl (exénatidyl)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tetraazapentacosyl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl}albumine sérique humaine. Le peptide est synthétique et l'albumine sérique humaine est produite par *Saccharomyces cerevisiae*.

albenatida

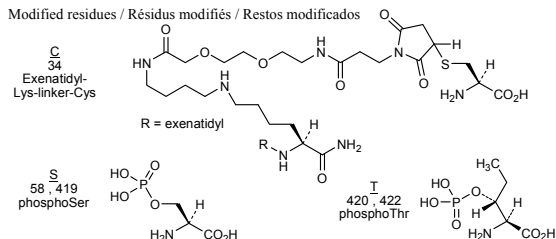
S^{3,34} -{1-[(23S)-23-[[precursor de la exendina-4 de *Heloderma suspectum*-(48-86)-peptidil (exenatidil)]amino]-3,12,24-trioxo-7,10-dioxo-4,13,18,25-tetraazapentacosil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il}albúmina sérica humana. El péptido es sintético y la albúmina sérica humana la produce el *Saccharomyces cerevisiae*.

Human Albumin / Albumine humaine / Albumina humana
DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCFPEDHV KLVNEVTEFA 50
KTCVADESAR NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGMADAC CAKQEPERNE 100
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
APQLLFFAKR YKAAFTCECC AADKAACLLP KLDELRLDEG ASSAKQRLKC 200
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTCCCHGDL 250
LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA 350
KTYETTLKEC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400
YKFNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCKKH PEAKRMPCAE 450
DYLNVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTCKCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
FAAFVEKCKC ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGL 585

Exenatidyl / Exénatidyl / Exenatidil
HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNKG PSSGAPPPS- 39

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253 265-279 278-289
316-361 360-369 392-438 437-448 461-477 476-487 514-559 558-567

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



asvasiranum

asvasiran

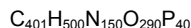
small interfering ARN (siRNA) inhibitor of human Respiratory Syncytial Virus replication;
duplex of guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine and thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

asvasiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la réplication du virus respiratoire syncytial humain;
duplex de guanylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine et de thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

asvasirán

ARN pequeño de interferencia (ARNip) (siRNA) inhibidor de la replicación del virus respiratorio sincitial humano;
duplex de guanilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina y de timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina



[(3'5')-G-G-C-U-C-U-U-A-G-C-A-A-A-G-U-C-A-A-G-dT-dT]

.

[(5'3')-dT-dT-C-C-G-A-G-A-U-C-G-U-U-U-C-A-G-U-U-C]

azeliragonum

azeliragon

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1*H*-imidazol-4-yl}phenoxy)-*N,N*-diethylpropan-1-amine

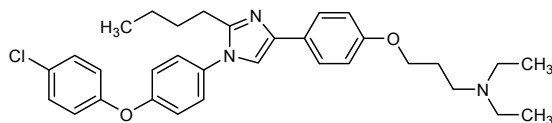
azéliragon

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]-1*H*-imidazol-4-yl}phénoxy)-*N,N*-diéthylpropan-1-amine

azeliragón

3-(4-{2-butyl-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1*H*-imidazol-4-il}fenoxi)-*N,N*-dietylpropan-1-amina

C₃₂H₃₈ClN₃O₂



basmisaniilum

basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)(6-[[3-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy]pyridin-3-yl)methanone

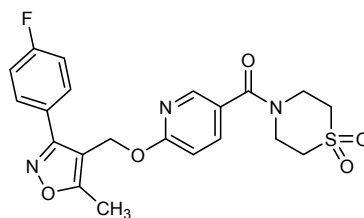
basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ⁶-thiomorpholin-4-yl)(6-[[3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1,2-oxazol-4-yl]méthoxy]pyridin-3-yl)méthanone

basmisaniil

(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)(6-[[3-(4-fluorofenil)-5-metil-1,2-oxazol-4-il]metoxi]piridin-3-il)metanona

C₂₁H₂₀FN₃O₃S



beclabuvirum

beclabuvir

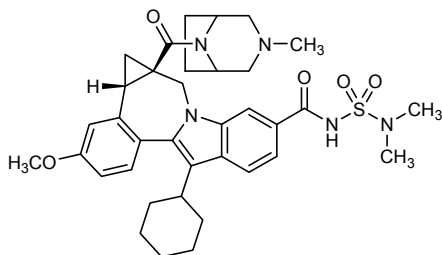
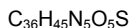
(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5*a*-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide

béclabuvir

(4*bS*,5*aR*)-12-cyclohexyl-*N*-(diméthylsulfamoyl)-3-méthoxy-5*a*-[(3-méthyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4*b*,5,5*a*,6-tétrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazépine-9-carboxamide

beclabuvir

(4*bS*,5*aR*)-12-ciclohexil-*N*-(dimetilsulfamoil)-3-metoxi-5*a*-[(3-metil-3,8-diazabíciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-4*b*,5,5*a*,6-tetrahidrociclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepina-9-carboxamida



begelomabum #
begelomab

immunoglobulin G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4(dipeptidyl-peptidase 4, dipeptidylpeptidase IV, adenosine deaminase complexing protein 2, ADCP2, TP103, T cell activation antigen CD26, CD26)], *Mus musculus* monoclonal antibody; gamma2b heavy chain (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B*02 (CH1 (121-217), hinge (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC*01 (107'-213')]; dimer (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetrakisdisulfide

bégélomab

immunoglobuline G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4 (dipeptidyl-peptidase 4, dipeptidylpeptidase IV, protéine 2 complexant l'adénosine désaminase, ADCP2, TP103, antigène CD26 d'activation des cellules T, CD26)], *Mus musculus* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma2b (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B*02 (CH1 (121-217), charnière (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC*01 (107'-213')]; dimère (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tétrakisdisulfure

begelomab

inmunoglobulina G2b-kappa, anti-[*Homo sapiens* DPP4 (dipeptidil-peptidasa 4, dipeptidilpeptidasa IV, proteína 2 complejante de la adenosina desaminasa, ADCP2, TP103, antígeno CD26 de activación de las células T, CD26)], anticuerpo monoclonal de *Mus musculus*; cadena pesada gamma2b (1-456) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 (88.80%) -(IGHD)-IGHJ1*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG2B*02 (CH1 (121-217), bisagra (218-239), CH2 (240-349), CH3 (350-454), CHS (455-456)) (121-456)], (135-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV4-57*01 (98.90%) -IGKJ1*01) [5.3.9] (1'-106') -IGKC*01 (107'-213')]; dímero (229-229'':232-232'':235-235'':238-238'')-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLQQSGAE LVKPGASVKL SKKASGYTFR SYDINWVRQR PEQGLEWIGW 50
IFPGDGSTKY NEKFKGKATL TTDKSSSTAY MQLSRLTSED SAVYFCARMT 100
VVGPGYFDVW GAGTTVTVSS AKTTPPSVYP LAPGCGDTTG SSVTLGCLVK 150
GYFPESVTVT WNSGSLSSSV HTFPALLQSG LYTMSSSVTV PSSTWPSQTV 200
TCSVAHPASS TTVDKKLEPS GPSTINPCP CKKECHKCPA PNLEGGPSVF 250
IFPPNIQKDV L MISLTPKVTQ VVVDVSEDDP DVQISWFFVN VEVHTAQTT 300
HREDYNSTIR VVSTLPQHQ DWMSGKEFKC KVNNDLPSP IERTISKIG 350
LVRAPQVYIL PPPAEQLSRK DVSLTCLVVG FNPGLDISVEW TSNGHTEENY 400
KDTAPVLDSG GSYFIYSKLN MKTSKWEKTD SFSCNVRHEG LKNYYLKKTI 450
SRSPGK 456

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
QIVLTQSPAI MSASPGKVT ITCSASSSVS YMNWFQKPG TSPKLWIYST 50
SNLASGVPAR FSGSGSGTSTY SLTISRMEAE DAATYYCQQR SSYPNTFGGG 100
TKLEIKRADA APTVSIFFPS SEQLTSGGAS VVCFLNNFYP KDINVKWKID 150
GSERQNGVLN SWTDQDSKDS TYSMSSTLT TLTKDEYERHNS YTCATHKTS 200
TSPIVKSFNR NEC 213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22"-96" 147"-202" 270"-330" 376"-434"
22"-96" 147"-202" 270"-330" 376"-434"
Intra-L (C23-C104) 23"-87" 133"-193"
23"-87" 133"-193"
Inter-H-L (CH1 11-CL 126) 135"-213" 135"-213"
Inter-H-H (h 12, h 15, h 18, h 21) 229"-229" 232"-232" 235"-235" 238"-238"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
306, 306"

benzhydrocodonum
benzhydrocodone

4,5 α -epoxy-3-methoxy-17-methyl-6,7-didehydromorphinan-6-yl benzoate

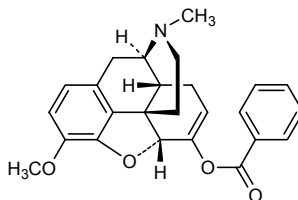
benzhydrocodone

benzoate de 4,5 α -époxy-3-méthoxy-17-méthyl-6,7-didéhydromorphinan-6-yle

benzhidrocodona

benzoato de 4,5 α -epoxi-17-metil-3-metoxi-6,7-dideshidromorfinan-6-ilo

C₂₅H₂₅NO₄



bradaniclinum
bradanicline

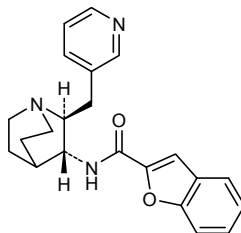
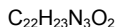
N-[(2*S*,3*R*)-2-[(pyridin-3-yl)methyl]-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofuran-2-carboxamide

bradanicline

N-[(2*S*,3*R*)-2-(pyridin-3-ylméthyl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-1-benzofurane-2-carboxamide

bradaniclina

N-[(2*S*,3*R*)-2-(piridin-3-ilmetil)-1-azabicio[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



briciclibum

briciclib

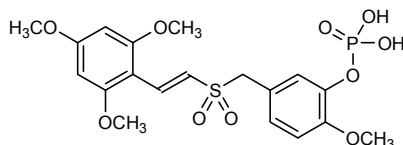
2-methoxy-5-({[(*E*)-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethenyl]sulfonyl)methyl}phenyl dihydrogen phosphate

briciclib

dihydrogénophosphate de 2-méthoxy-5-({[2-(2,4,6-triméthoxyphényl)éthényl]sulfonyl}méthyl)phényl

briciclib

dihidrógenofosfato de 2-metoxi-5-({[2-(2,4,6-trimetoxifenil)etenil]sulfonil}metil)fenilo



brontictuzumabum #

brontictuzumab

immunoglobulin G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* NOTCH1 (Notch 1, Translocation-associated notch-1, TAN-1, TAN1)], humanized monoclonal antibody; gamma2 heavy chain (1-447) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-24*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (122-219), hinge (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfide with lambda light chain (1'-215') [humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (83.20%) -IGLJ2*01 [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7*01 (110'-215'))]; dimer (223-223'':224-224'':227-227'':230-230'')-tetrakisdisulfide

brontictuzumab

immunoglobuline G2-lambda, anti-[*Homo sapiens* NOTCH1 (Notch 1, notch-1 associé aux translocations, TAN-1, TAN1)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma2 (1-447) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-24*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (116)) [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (122-219), charnière (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfure avec la chaîne légère lambda (1'-215') [V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (83.20%) -IGLJ2*01 [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7*01 (110'-215'))]; dimère (223-223'':224-224'':227-227'':230-230'')-tétrakisdisulfure

brontictuzumab

immunoglobulina G2-lambda, anti-[NOTCH1 de *Homo sapiens* (Notch 1, notch-1 asociado a las translocaciones, TAN-1, TAN1)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma2 (1-447) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-24*01 (80.40%) -(IGHD)-IGHJ4*01 L123>T (116))] [8.8.14] (1-121) -*Homo sapiens* IGHG2*01 (CH1 (122-219), bisagra (220-231), CH2 (232-340), CH3 (341-445), CHS (446-447)) (122-447)], (135-214')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-215') [V-LAMBDA humanizada (*Homo sapiens* IGLV7-46*01 (83.20%) -IGLJ2*01) [9.3.9] (1'-109') -*Homo sapiens* IGLC7*01 (110'-215')]; dímero (223-223":224-224":227-227":230-230")-tetrakisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKI SKVSGYTLR GYWIEWVRQA PGKGLEWIGQ 50
ILPGTGRNTY NEKFKGRVTM TADTSTDYAY MELSSLSRSED TAVYYCARFD 100
GNVGYIYAMDY WQGGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTALGCLV 150
KDYFPEPPTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ 200
TYTCNVDPKPK SNTKVDKTVK RKCCVECPFC PAPPVAGPSV FLFPKPKKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF 300
RVVSVLTIVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPA PIEKTIKTKK GQPREPQVYT 350
LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPMPLDS 400
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVME ALHNYHTQKS LSLSPGK 447
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
QAVVTQEPST TVSPGGTVTL TCRSSTGAVT TSNYANWFQQ KPGQAPRTLI 50
GGTNNRAPGV PARFSGSLLG GKAAITLGA QPEDEAEYIC ALWYSNHWVF 100
GGGTKLTVLG QPKAAPSVTL FPPSSEELQA NKATLVCLVS DFYPGAIVTA 150
WKADGSPVKV GVEITPKPSKQ SNNKYAASSY LSLTPEQWKS HRSYSCRVT 200
EGSTVEKTVA PAECS 215
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 261-321 367-425
                   22"-96" 148"-204" 261"-321" 367"-425"
Intra-L (C23-C104) 22'-90' 137'-196'
                   22'''-90''' 137'''-196'''
```

```
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 135-214' 135"-214""
Inter-H-H (h 4, h 5, h 8, h 11) 223-223" 224-224" 227-227" 230-230"
Possible other H-L and H-H crosslinks
Inter-H-L 223-214' 223"-214""
Inter-H-H 135-224" 135"-224" 227-227" 230-230"
Possible other H-L and H-H crosslinks
Inter-H-L 135-214' 223"-214""
Inter-H-H 223-135" 224-224" 227-227" 230-230"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

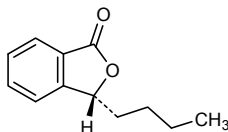
H CH2 N84.4:
297, 297"

butylphthalidum
butylphthalide*rac*-3-butyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

butylphthalide

rac-3-butyl-2-benzofuran-1(3*H*)-one

butilftalida

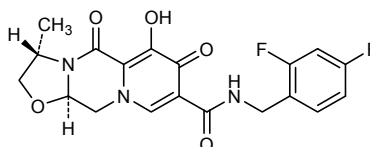
rac-3-butil-2-benzofuran-1(3*H*)-ona $C_{12}H_{14}O_2$ and enantiomer
et énantiomère
y enantiómerocabotegravirum
cabotegravir

(3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

cabotégavir (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pyrido[1,2-*d*]pyrazine-8-carboxamide

cabotegravir (3*S*,11*aR*)-*N*-[(2,4-difluorofenil)metil]-6-hidroxi-3-metil-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11*a*-hexahydrooxazolo[3,2-*a*]pirido[1,2-*d*]pirazina-8-carboxamida

C₁₉H₁₇F₂N₃O₅



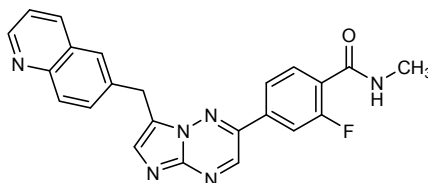
capmatinibum
capmatinib

2-fluoro-*N*-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)méthyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide

capmatinib 2-fluoro-*N*-méthyl-4-{7-[(quinoléin-6-yl)méthyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide

capmatinib 2-fluoro-*N*-metil-4-{7-[(quinolein-6-il)metil]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-il}benzamida

C₂₃H₁₇FN₆O



cefilavancinum
cefilavancin

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-5-chloro-1,3-thiazol-4-yl)-2-({3-[(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*_a,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoethyl)-44-[[2-*O*-(3-amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)- β -*D*-glucopyranosyl]oxy]-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(*N*-methyl-*D*-leucyl)amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahydro-1*H*,22*H*-8,11:18,21-dietheno-23,36-(iminomethano)-13,16:31,35-dimetheno[1,6,9]oxadiazacyclohexadecino[4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotetracosine-26-carboxamido]propoxy)imino)acetamido]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

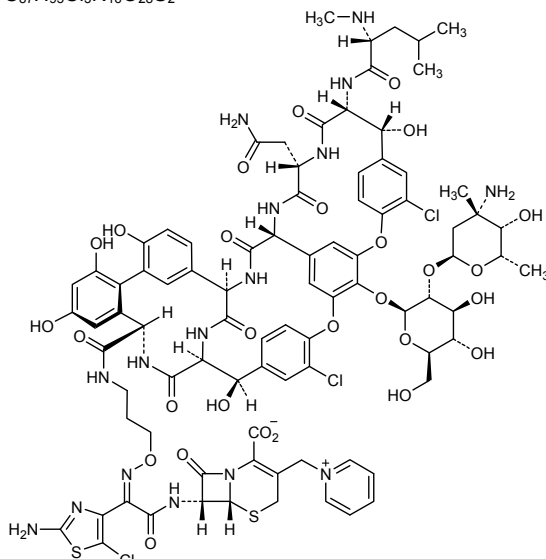
céfilavancine

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-5-chloro-1,3-thiazol-4-yl)-2-({3-[(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*_a,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoéthyl)-44-{[2-*O*-(3-amino-2,3,6-tridéoxy-3-*C*-méthyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)- β -*D*-glucopyranosyl]oxy}-10,19-dichloro-7,22,28,30,32-pentahydroxy-6-[(*N*-méthyl-*D*-leucyl)amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tétradécahydro-1*H*,22*H*-8,11:18,21-diéthéno-23,36-(iminométhano)-13,16:31,35-diméthéno[1,6,9]oxadiazacyclohexadécino [4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazacyclotétracosine-26-carboxamido]propoxy)imino)acétamido]-8-oxo-3-[(pyridin-1-ium-1-yl)méthyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate

cefilavancina

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-({3-[(3*S*,6*R*,7*R*,22*R*,23*S*,26*S*,30*aS*_a,36*R*,38*aR*)-3-(2-amino-2-oxoetil)-44-{[2-*O*-(3-amino-2,3,6-tridesoxi-3-*C*-metil- α -*L*-lixo-hexopiranosil)- β -*D*-glucopiranosil]oxi}-10,19-dicloro-7,22,28,30,32-pentahidroxi-6-[(*N*-metil-*D*-leucil)amino]-2,5,24,38,39-pentaoxo-2,3,4,5,6,7,23,24,25,26,36,37,38,38*a*-tetradecahidro-1*H*,22*H*-8,11:18,21-dieteno-23,36-(iminometano)-13,16:31,35-dimeteno[1,6,9]oxadiazaciclohexadecino [4,5-*m*][10,2,16]benzoxadiazaciclotetracosina-26-carboxamido]propoxi)imino)acetamido]-8-oxo-3-[(piridin-1-io-1-il)metil]-5-tia-1-azabicio[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato

C₈₇H₉₅Cl₃N₁₆O₂₈S₂

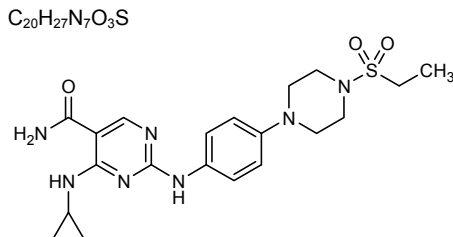


cerdulatinibum
cerdulatinib

4-(cyclopropylamino)-2-({4-[4-(ethanesulfonyl)piperazin-1-yl]phenyl}amino)pyrimidine-5-carboxamide

cerdulatinib 4-(cyclopropylamino)-2-({4-[4-(éthanesulfonyl)piperazin-1-yl]phényl}amino)pyrimidine-5-carboxamide

cerdulatinib 4-(ciclopropilamino)-2-({4-[4-(etanosulfonyl)piperazin-1-il]fenil}amino)pirimidina-5-carboxamida



cerliponasum alfa #
cerliponase alfa

immature human tripeptidyl-peptidase 1 (cell growth-inhibiting gene 1 protein, lysosomal pepstatin-insensitive protease, TPP-1, EC 3.4.14.9), 544 residues protein, produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

cerliponase alfa

tripeptidyl-peptidase 1 humaine immature (protéine du gène 1 inhibitrice du développement cellulaire, protéase lysosomiale non-contrôlée par la pepstatine, TPP-1, EC 3.4.14.9), protéine de 544 résidus, produite par des cellules ovariennes de hamster chinois, forme glycosylée alfa

cerliponasa alfa

tripeptidil-peptidasa 1 humana inmadura (proteína del gen 1 inhibidora del desarrollo celular, proteasa lisosomal no controlada por la pepstatina, TPP-1, EC 3.4.14.9), proteína de 544 restos, producida por células ováricas de hamster chino, forma glicosilada alfa

$C_{2657}H_{4042}N_{734}O_{793}S_{11}$

Sequence / Séquence / Secuencia

```
SISPEPDQRR TLPPGWVSLG RADPEEELS L TFALRQQNVE RLSELVQAVS 50
DFSSPQYGRY LTLENVADLV RPSPLTLHTV QKWLLAAGAQ KCHSVITQDF 100
LTCWLSIRQA ELLLPGAEFH HYVGGPTETH VVRSPHPYQL PQALAPHVDF 150
VGGLHREFPT SLLRQREBPQ VTGTVGLHLG VTRSVIRKRY NLTSQDVGS 200
TSNNSQACQA FLEQYFHDS LQAFMRLFG NFAHQASVAR VVGQGRGRA 250
GTEASLDVQY LMSAGANIST WVTSSPGRHE QGEPLQWLM LLSNESALPH 300
VHTVSYGDDE DSLSSAIIQR VNTELMKAA RGLTLLFASG DSGAGCWSVS 350
GRHQFRPTFP ASSPYVTIVG GTSFQEPFLI TNEIVDYISG GGFNSVFRP 400
SYQEEAVTKF LSSSPHLPSS SYFNASGRAY PDVAALSDGY WVVSNRVP 450
WVSGTSASTP VFGGILSLIN EHRILSGRPP LGFLNPRLYQ QHGAGLFDVT 500
RGCHESCLDE EVEGQGFCSG PGWDPVTGWG TPNFPALLKT LLNP 544
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
92-103 346-507 503-518

Glycosylation sites (N)/ Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-191 Asn-203 Asn-267 Asn-294 Asn-424

dagrocoratum
dagrocorat

(4bS,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-methylpyridin-3-yl)-7-(trifluoromethyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophenanthrene-2-carboxamide

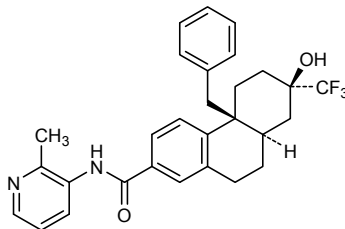
dagrocorat

(4bS,7R,8aR)-4b-benzyl-7-hydroxy-N-(2-méthylpyridin-3-yl)-7-(trifluorométhyl)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahydrophénanthrène-2-carboxamide

dagrocorat

(4b*S*,7*R*,8a*R*)-4b-bencil-7-hidroxi-*N*-(2-metilpiridin-3-il)-7-(trifluorometil)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantreno-2-carboxamida

$C_{29}H_{29}F_3N_2O_2$



dalazatidum
dalazatide

a 37-residue, synthetic peptide derivative of the *Stichodactyla* toxin:
O-phosphono-L-tyrosyl-2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl[potassium channel toxin kappa-stichotoxin-Shela *Stoichactis helianthus* (Caribbean sea anemone)] peptidamide

dalazatide

peptide synthétique de 37 acides aminés dérivé de la toxine extraite de *Stichodactyla*:
O-phosphono-L-tyrosyl-2-[2-(2-aminoéthoxy)éthoxy]acétyl[toxine kappa du canal potassique-stichotoxine-Shela *Stoichactis helianthus* (anémone de mer des Antilles)] peptidamide

dalazatida

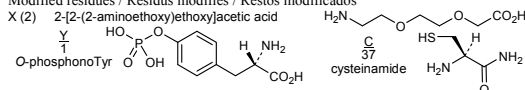
péptido sintético de 37 aminoácidos derivado de la toxina extraída de *Stichodactyla*:
O-fosfono-L-tirosil-2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]acetil[toxina kappa del canal de potasio-stichotoxina-Shela *Stoichactis helianthus* (anémona del Mar de las Antillas)] peptidamida

$C_{184}H_{296}N_{57}O_{55}PS_7$

Sequence / Séquence / Secuencia
YXRSCIDTIP KSRCTAFQCK HSMKYRLSFC RKTGCTC 37

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
5-37 14-30 19-34

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



dapaconazolum
dapaconazole

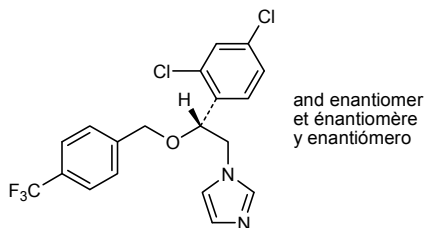
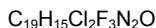
1-[*rac*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy]ethyl]-1*H*-imidazole

dapaconazole

1-[*rac*-2-(2,4-dichlorophényl)-2-[[4-(trifluorométhyl)phényl]méthoxy]éthyl]-1*H*-imidazole

dapaconazol

1-[*rac*-2-(2,4-diclorofenil)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]metoxi]etil]-1*H*-imidazol



defactinibum
defactinib

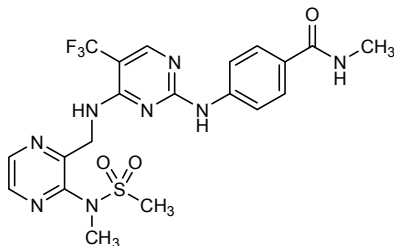
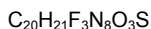
N-methyl-4-({4-({[3-(*N*-methylmethanesulfonamido)pyrazin-2-yl]methyl)amino}-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)benzamide

défactinib

N-méthyl-4-({4-({[3-(*N*-méthylméthanesulfonamido)pyrazin-2-yl]méthyl)amino}-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl)amino)benzamide

defactinib

N-metil-4-({4-({[3-(*N*-metilmetanesulfonamido)pirazin-2-il]metil)amino}-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)benzamida



denintuzumabum mafodotinum #
denintuzumab mafodotin

immunoglobulin G1-kappa auristatin F conjugate, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV4-31*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens*IGHG1*01 (CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens*IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens*IGKC*01 (107'-213')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide; conjugated, on an average of 4 cysteinyl, to monomethylauristatin F (MMAF), via a noncleavable maleimidocaproyl (mc) linker

For the *mafodotin* part, please refer to the document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

dénintuzumab mafodotiné

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine F, anti-[*Homo sapiens* CD19 (antigène de surface B4 des lymphocytes B, Leu-12)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-450) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV4-31*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure; conjugué, sur 4 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine F (MMAF), via un linker maléimidocaproyl (mc) non clivable
Pour la partie mafodotiné, veuillez-vous référer au document "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

denintuzumab mafodotina

immunoglobulina G1-kappa conjugada con la auristatina F, anti-[CD19 de *Homo sapiens* (antígeno de superficie B4 de los linfocitos B, Leu-12)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-450) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV4-31*02 (84.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [10.7.12] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450)) (121-450)], (223-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV3-11*01 (85.30%) -IGKJ2*02) [5.3.9] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (229-229":232-232")-bisdisulfuro; conjugado, en 4 restos cisteinil por término medio, con monometilauristatina F (MMAF), mediante un conector maleimidocaprolil (mc) no escindible
La fracción mafodotina, pueden encontrarla en el documento "INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others".

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

QVQLQESGPG	LVKPSQTL	SL	TCTVSGGSIS	TSGMGVGWIR	QHPGKGLEWI	50
GIHWDDDKR	YNPALKSRVT	ISVDTSKNQF	SLKSSVTAA	DTAVVYCARM	100	
ELWSYFDYW	QGGLVTVSS	ASTKGPSVF	LAPSSKSTSG	GTAALGCLVK	150	
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VFSSSLGTQT	200	
YICNVNKKFS	NTKVDKVEE	KSCDKTHTCP	PCPAPELLGG	PSVFLFPPKE	250	
KDELMSRTP	EIVTCVVVDV	SHPEVEKENV	KYGVVEVHNA	KTKPREEQYN	300	
STYRVVSVLT	VLHQDWLNGK	EYCKRVSNKA	LPAPIEKTIIS	KAKGQPREPQ	350	
VYTLPPSRDE	LTKNQVSLTC	LVKGFYPSDI	AVEVESNGQP	ENNYKTTTPV	400	
LDSDGSFFLY	SKLTVDKSRW	QQGNVFSCSV	MHEALHNHYT	QKSLSLSPGK	450	

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCSASSSVS	YMHVYQKPKG	QAPRLLIYDT	50
SKLASGIPAR	FSGSGSGTDF	TLTISSLEPE	DVAVVYCFQG	SVYPFTFGQG	100
TKLEIKRTVA	APSVFIIPP	DEQLKSGTAS	VVCLLNNFYF	REAKVQWKVD	150
NALQSGNSQE	SVTEQDSKDS	TYSLSTLTLL	SKADYERKRV	YACEVTHQGL	200
SSPVTKSFNR	GEC				213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-97 147-203 264-324 370-428
22"-97" 147"-203" 264"-324" 370"-428"

Intra-L (C23-C104) 23'-87' 133'-193'
23"-87" 133"-193"

Inter-H-L (h 5-CL 126) * 223-213' 223"-213"
Inter-H-H (h 11, h 14) * 229-229" 232-232"

*Two inter-chain disulfide bridges are not present on average, the antibody being conjugated to an average of 4 drug linkers, each bound to a cysteinyl via a thioether bond

*Deux des ponts disulfure inter-chaînes ne sont pas présents en moyenne, l'anticorps étant conjugué à une moyenne de 4 linker-principe actif, chacun via une liaison thioéther.

*Faltan dos puentes disulfuro intercatenarios por estar el anticuerpo conjugado, con sendos enlaces tioéter, a una media de 4 conectores de principio activo.

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
300, 300"

dianhydrogalactitol

dianhydrogalactitol

meso-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-[(2*S*)-oxiran-2-yl]ethane-1,2-diol

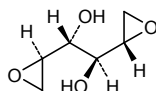
dianhydrogalactitol

*més*o-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-yl]-2-[(2*S*)-oxiran-2-yl]éthane-1,2-diol

dianhidrogalactitol

meso-(1*R*,2*S*)-1-[(2*R*)-oxiran-2-il]-2-[(2*S*)-oxiran-2-il]etano-1,2-diol

C₆H₁₀O₄



diclofenaci etalhyaluronas

diclofenac etalhyaluronate

hyaluronic acid partly amidified with 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl}acetyloxy)ethanamine

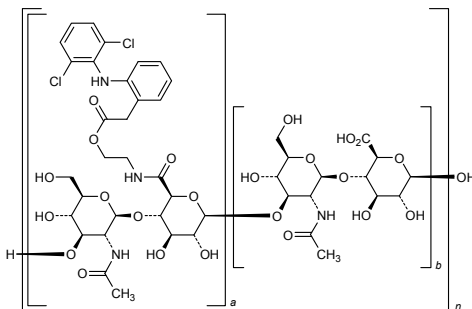
étalhyaluronate de diclofénac

acide hyaluronique partiellement amidifié par la 2-(2-{2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl}acétyloxy)éthanamine

etalhialuronato de diclofenaco

ácido hialurónico parcialmente amidificado por 2-(2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acetiloxi)etanamina

[(C₃₀H₃₅Cl₂N₃O₁₂)_a(C₁₄H₂₁NO₁₁)_b]_nH₂O



diridavumabum #

diridavumab

immunoglobulin G1-lambda2, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA2 subunit (H1, H2, H5, H6, H8 and H9 subtypes)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6*03) [8.8.14](1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), hinge (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450)(122-450)], (224-216')-disulfide with lambda2 light chain(1'-217') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (92.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dimer (230-230":233-233")-bisdisulfide

diridavumab

immunoglobuline G1-lambda2, anti-[sous-unité HA2 de l'hémagglutinine du virus de la grippe A (sous-types H1, H2, H5, H6, H8 et H9)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6*03) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), charnière (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450) (122-450)), (224-216')-disulfure avec la chaîne légère lambda2 (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (92.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dimère (230-230":233-233")-bisdisulfure

diridavumab

inmunoglobulina G1-lambda2, anti-[subunidad HA2 de la hemaglutinina del virus de la gripe A (sub-tipos H1, H2, H5, H6, H8 y H9)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (84.70%) -(IGHD)-IGHJ6*03) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 (CH1 (122-219), bisagra (220-234), CH2 (235-344), CH3 (345-449), CHS K2>del (450) (122-450)), (224-216')-disulfuro con la cadena ligera lambda2 (1'-217')] [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV1-51*01 (92.90%) -IGLJ2*01) [8.3.12] (1'-111') -IGLC2*01 (112'-217')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
EVQLVESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGPFR SYAISWVRQA PGQGPWMGG 50
IIPFGITTKY APKFGQGRVTI TADDFAGTVY MELSSLRSED TAMYCAKHM 100
GYQVRETM DV WKGKTTITVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSVTV TVESSSLGTQ 200
TYICNVNHKPE SNTKVDKRVF PKSCDKTHCF PCFAPPELLG GPSVLEFPFK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVDV SHEDEPKVHN WIVDGEVHN AKTKPEEQH 300
NSTYRVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFPYPSD IAVENESNGQ PENNYKTTTP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQGNVVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSNIG NDYVSWYQQL PGTA PKLLIY 50
DNNKRPSPGIP DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEANYCA TWDRRPTAYV 100
VFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPSSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT 150
VAWKADSSPV KAGVETTPS KQSNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV 200
THEGSTVEKT VAPTECS 217

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L (C23-C104) 22-89" 139-198"
22"-89" 139"-198"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 224-216" 224"-216"
Inter-H-H (h 11, h 14) 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
301, 301"

Other post-translational modifications
Autres modifications post-traduccionnelles
Otras modificaciones post-traduccionales
Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

eflapeggrastimum #
eflapeggrastim

human granulocyte colony-stimulating factor and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative, produced in *Escherichia coli*:
N^{a,1}, N^{1,9}-[ω-(oxypropane-1,3-diyl)-α-(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] des-(1-L-alanine,37-39)-[18-L-serine(C>S),69-L-serine(P>S)]human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, pluripoiectin) (1-174)-peptide and des-(1-8)-human immunoglobulin G4 Fc fragment (IGHG4*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-peptide dimer (11'-11")-disulfide

éflapégrestim

le facteur de stimulation de colonies de granulocytes humain et le dimère du fragment Fc de l'IgG4 humaine, produits par *Escherichia coli*, reliés par un radical substituant dérivé du polyéthylèneglycol:
 $N^{0.1}, N^{1.9}$ -[ω -(oxypropane-1,3-diyl)- α -(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] dès-(1-L-alanine,37-39)-[18-L-sérine(C>S), 69-L-sérine(P>S)]facteur de stimulation de colonies de granulocytes humain (G-CSF, pluripoiétine) (1-174)-peptide et (11'-11'')-disulfure du dimère de dès-(1-8)-fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine (IGHG4*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-peptide

eflapegrastim

producto de la unión, mediante un radical derivado del polietilenglicol, del factor estimulante de colonias de granulocitos humano y el dímero del fragmento Fc de la IgG4 humana, producidos por *Escherichia coli*.
 $N^{0.1}, N^{1.9}$ -[ω -(oxipropano-1,3-diil)- α -(propano-1,3-diil)poli(oxietileno)] des-(1-L-alanina,37-39)-[18-L-serina(C>S),69-L-serina(P>S)]factor estimulante de colonias de granulocitos humano (G-CSF, pluripoyetina) (1-174)-péptido y (11'-11'')-disulfuro del dímero de des-(1-8)-fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana (IGHG4*01 H-CH2-CH3) (9'-229')-péptido

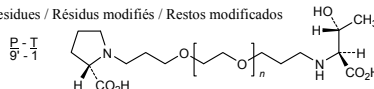
Human G-CSF derivative sequence / Séquence dérivée du G-CSF humain / Secuencia derivada de G-CSF humano
TFLGPASSLP QSFLLKSLEQ VRKIQGDGAA LQEKLCATYK LCHPEELVLL 50
GHSGLIPWAP LSSCSSQALQ LAGCLSQLHS GLFLYQGLLQ ALEGISPELG 100
PTLDTLQLDV ADFATTIQQ MEELGMAPAL QPTQGAMPAF ASAFQRRAGG 150
VLVASHLQSF LEVSYRVLRLH LAQP 174

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero de Fc de hIGHG4
PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVDSQ 50'
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT V LQDQDLNGKE 100'
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero de Fc de hIGHG4
PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVDSQ 50''
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT V LQDQDLNGKE 100''
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150''
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTPPV L DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200''
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229''

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
11'-11'' 36-42 43'-103' 43''-103'' 64-74 149'-207' 149''-207''

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



efmoroctocogum alfa #
efmoroctocog alfa

recombinant DNA derived (1-742)-(1637-2332)-human blood coagulation factor VIII fusion protein with immunoglobulin G1 Fc domain fragment, produced in HEK293H cells, glycoform alfa:
des-(743-1636)-human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component) fusion protein with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (1444-6'':1447-9')-bisdisulfide with human immunoglobulin G1 Fc fragment (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

efmoroctocog alfa

(1-742)-(1637-2332)-facteur VIII de coagulation humain protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1, produite dans les cellules HEK293H à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa: dès-(743-1636)-facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémothophilique, composé procoagulant) protéine de fusion avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide (1444-6':1447-9')-bisdisulfure avec le fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-peptide

efmoroctocog alfa

(1-742)-(1637-2332)-factor VIII de coagulación humano proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1, producida en las células HEK293H a partir de ADN recombinant, forma glicosilada alfa: des-(743-1636)-factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante) proteína de fusión con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido (1444-6':1447-9')-bisdisulfuro con el fragmento Fc de la inmunoglobulina G1 humana (IGHG1*01 H-CH2-CH3)-(6-231)-péptido

Fusion protein / Protéine de fusion / Proteína de fusión

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPSKSPFF NTSVVYKTL 50
FVEFTDHLFN IAKPRFPWMG LLGPTIQAEV YDTVVITLKN MASHFVSLHA 100
VGVSYWKAEE GAETDDQTSQ REEDDRVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
FLCLTYSYLS HYDVLVDLNS GLIGALLVCR EGSLAKEKQT TLHFKFLFLA 200
VFDEKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWFK MHTVNGVYNR SLPLIGCHH 250
KSVYVHVIGM OTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISF ITFLTAQTLL 300
MDLQGFLLFC HISSHQHDM EAYVKVDSCP EEPQLRMKNH EEAEDYDDL 350
TDEMDVVRV DDDNSPFIQ IRSVAKHFK TWVHYIAEE EDWDYAPLVL 400
APDRSYKSO YLNNQPRIG RYKVKVRFMA YTDFTFKTRE AIQHEGSLG 450
PLLYPEVGDV LLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRPLYSRRLPKGVKHLKD 500
FFILPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSFVNME RDLASGLIG 550
LLICYKESVD QRGNQMSDK RNVLFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLNFPAG 600
VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQSLVC LHEVAYWYIL SIGAQTFDLS 650
VFFSGYTFKH KMYVEDTLTL PFFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFNR 700
GMTALLKVS CDKNTGDIYE DSYEDISAYL LSKNNAIEPR SFSQNPVLK 750
RHQREITRIT LQSDQEEIDY DDTISVEMKK EDFDIYDEDE NQSPRSFQKK 800
TRHYFIAAVE RLWDYGMSS PHVLNRQAQS GSVFQFKKVV FQFTDGSFT 850
QFLYRGELNE HGLLLGPYIR AEVEDNIMVT FRNQASRPYS FYSSLSIYEE 900
DQRQGAEPKR NFVKPHETKT YFWKQHHMA FTKDEFCKA WAYFSVDVLE 950
KDVHSGSLIP LJVCHETNLM PARGRQVTQ EFALFFTIQD ETKSWFFEN 1000
MERNCRAPCN IQMEDPTFKK NYTFHAINCY IMDTLGLVYM AQDQIRWYL 1050
LSMGSNENTH SIHPSGHVPT VRKKEEYKMA LYNLPGVFE TVEMLEPKAC 1100
IWRVECLIGE HLHAGMSTLF LVYNSKQCTP LGMASGHIRD FQITASGOYG 1150
QWAPKLARLH YSGINAWST KEFPSWIKVD LLAPMIHIG KTQGARQKFS 1200
SLYISQFIM YSLDGKWKQT YRGNSTGTLM VFFGNVDSSG IKHNIFNPFI 1250
IARYIRLHPT HYSIRSTLRN ELMGCDLNSC SMPGLMESKA ISDAQITASS 1300
YFTNMFAWTS PSKARLHLQG RSNMWRQVFN NPKEWLQVDF QKTMKVTVGT 1350
TQGVKSLTS MYVKEFLISS SQDGHQWTLF FQNGKVKVQF GNQDSFTPVV 1400
NSLDGPFLLTR YLRIHPQSWV HQIALRMEVL GCEAQDLYDK THTCPCFPAP 1450
ELLGGPSVFL FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV 1500
EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI 1550
EKTISKAKGQ PREPQVYTLF PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE 1600
SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFPLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMEAL 1650
HNHYTQKSLS LSPG 1664

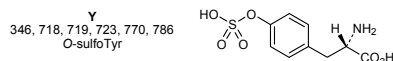
Immunoglobulin Fc fragment / fragment Fc d'immunoglobuline / fragmento Fc de

immunoglobulina

DKTHCTCPCE APELLGGPSV FLPPPKFKDT LMSITRPEVT CVYVDVSHED 50'
PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVSVLTVLHL QDINGKEHY 100'
CKVSNKALPA PIEKTIKAK GQPREPQVYT LPSPRDELTK NQVSLTCLVK 150'
GFYPSDIAVE WESNGQPKNN YKTTTPVLDSDGSPFLYSLK TVDKSRWQQG 200'
NVFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSPG 226'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
6'-1444 9'-1447 41'-101' 147'-205' 153-179 248-329 528-554
630-711 938-964 1005-1009 1127-1275 1280-1432 1479-1539 1585-1643

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-41 Asn-77 Asn-239 Asn-916 Asn-1224 Asn-1515

efpeglenatidum #

efpeglenatide

exenatide derivative and human IgG4 Fc dimer linked together with polyethylene glycol derivative:
 $N^{6,27},N^{1,9}$ -[ω -(oxypropane-1,3-diyl)- α -(propane-1,3-diyl)poly(oxyethylene)] [1-(imidazol-4-ylacetic acid)]exendin-4 *Heloderma suspectum* (Gila monster), human immunoglobulin G4 Fc fragment-(9'-229')-peptide dimer (11'-11'')-disulfide

efpèglénatide

dérivé de l'exénatide et du dimère de l'IgG4 Fc liés par un pont dérivé du polyéthylèneglycol :
 $N^{6,27},N^{1,9}$ -[ω -(oxypropane-1,3-diyl)- α -(propane-1,3-diyl)poly(oxyéthylène)] [1-acide (imidazol-4-yl)acétique]exendine-4 *Heloderma suspectum* (monstre de Gila), fragment Fc de l'immunoglobuline G4 humaine-(9'-229')-peptide (11'-11'')-disulfure du dimère

efpeglenatida

derivado de la exenatida y del dímero de la IgG4 Fc unidos por un puente derivado del polietilenglicol :
 $N^{6,27},N^{1,9}$ -[ω -(oxipropano-1,3-diil)- α -(propano-1,3-diil)poli(oxitileno)] [1-ácido (imidazol-4-il)acético]exendina-4 *Heloderma suspectum* (monstruo de Gila), fragmento Fc de la inmunoglobulina G4 humana-(9'-229')-péptido (11'-11'')-disulfuro del dímero

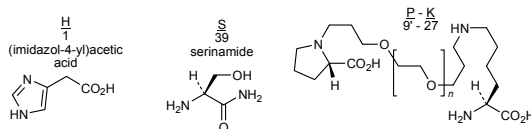
Modified exendin-4 / Exendine-4 modifiée / Exendina-4 modificada
HGEGTFTSDL SKQMEEEAVR LFIEWLKNGG PSSGAPPPS 39

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4
PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTP VTCVVVDVSQ 50'
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT V LHQDWLNGKE 100'
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPV DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

hIGHG4 Fc monomer / Monomère du Fc de hIGHG4 / Monómero del Fc de hIGHG4
PS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMSRTP VTCVVVDVSQ 50'
EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLT V LHQDWLNGKE 100'
YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL 150'
VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPPV DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ 200'
EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK 229'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
11'-11'' 43'-103' 43'-103'' 149'-207' 149'-207''

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



emactuzumabum #

emactuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, CSF-1R, CSF-1-R, macrophage colony-stimulating factor 1 receptor, c-fms, FMS, CD115)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-446) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (117-214), hinge (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfide with kappa light chain (1'-213') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimer (225-225'':228-228'')-bisdisulfide

émactuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (récepteur du facteur 1 stimulant de colonies, CSF-1R, CSF-1-R, récepteur du facteur 1 stimulant des colonies de macrophages, c-fms, FMS, CD115)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 (1-446) [VH humanisé (*Homo sapiens*IGHV1-18*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (117-214), charnière (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-213') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dimère (225-225":228-228")-bisdisulfure

emactuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF1R (receptor del factor 1 estimulante de colonias, CSF-1R, CSF-1-R, receptor del factor 1 estimulante de colonias de macrófagos, c-fms, FMS, CD115)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 (1-446) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (92.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.7.10] (1-116) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (117-214), bisagra (215-229), CH2 (230-339), CH3 (340-444), CHS (445-446)) (117-446)], (219-213')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-213') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (86.30%) -IGKJ2*01) [6.3.8] (1'-106') -*Homo sapiens* IGKC*01 (107'-213')]; dímero (225-225":228-228")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCASGYTFT SYDISWVRQA PGQGLEWMGV 50
IWTGGGTNYA QKLQGRVMT TDTSTSTAYM ELRLSRSDDT AVYCARDQR 100
LYFDVWGQGT TVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP 150
EPVTVSWNSG ALTSQGVHTFP AVLOSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN 200
VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PELLGGPSVF LFPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALPAP IEKTIKAKG QPREPQVYTL 350
PPSRDELTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNQGPENNY KTTTPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRAEDVN TVSWYQKPK GKAPKLLIYA 50
ASNRYTGVPF RFGSGSGSDT FTLTISLQAP EDFATYYCQQ SFSYPTFGQG 100
TKLEIKRTVA APSVFIFFPS DEQLKSGTAS VVCLLNFFYP REAKVQWKVD 150
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSLTLTL SKADYEHKKV YACEVTHQGL 200
SSPVTKSFNR GEC 213

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-95 143-199 260-320 366-424
22"-95" 143"-199" 260"-320" 366"-424"
Intra-L (C23-C104) 23"-88" 133"-193"
23"-88" 133"-193"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 219-213' 219"-213"
Inter-H-H (h 11, h 14) 225-225" 228-228"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
296, 296"

emibetuzumabum #
emibetuzumab

immunoglobulin G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (met proto-oncogene, hepatocyte growth factor receptor, HGFR, scatter factor receptor, HGF/SF receptor, receptor tyrosine-protein kinase c-Met, papillary renal cell carcinoma 2, RCCP2)], humanized monoclonal antibody;
gamma4 heavy chain (1-441) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4*01 (CH1 (116-213), hinge S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfide with kappa light chain (1'-215') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.40%) -IGKJ4*01) [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215')]; dimer (221-221":224-224")-bisdisulfide

émibétuzumab

immunoglobuline G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogène met, récepteur du facteur de croissance hépatocytaire, HGFR, récepteur du facteur de dispersion, récepteur de l'HGF/SF, récepteur protéine-tyrosine kinase c-Met, carcinome papillaire à cellules rénales 2, RCCP2)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma4 (1-441) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4*01 (CH1 (116-213), charnière S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-215')] [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.40%) -IGKJ4*01 [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215'))]; dimère (221-221":224-224")-bisdisulfure

emibetuzumab

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* MET (proto-oncogén met, receptor del factor de crecimiento de hepatocitos, HGFR, receptor del factor de dispersión, receptor del HGF/SF, receptor proteína-tirosina kinasa c-Met, carcinoma papilar de células renales 2, RCCP2)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma4 (1-441) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (87.80%) -(IGHD)-IGHJ5*01 L123>T (110) (1-115)), IGHG4*01 (CH1 (116-213), bisagra S10>P (223) (214-225), CH2 F1.3>A (229), L1.2>A (230) (226-335), CH3 (336-440), CHS K2>del (441)) (116-441)], (129-215')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-215')] [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-39*01 (84.40%) -IGKJ4*01 [7.3.9] (1'-108') -*Homo sapiens* IGKC*01 (109'-215'))]; dímero (221-221":224-224")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SKCASGYTFT DYYMHWVRQA PGQGLEWMGR 50
VNPNNRGTTY NQKFEGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYCARAN 100
WLDYWGQGT VTSVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL GCLVKDYFPE 150
PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYS LSSVTVFPSS LGTKTYTCNV 200
DHPKPSNTRKD KRVESKYGPP CPPCPAPEAA GGPSVFLFPP KPKDTLMISR 250
TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ FNSTYRVVSV 300
LTVLHQDNLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSQ 350
EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGGSFF 400
LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNN YTKQSLSLSL G 441

```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```

DIQMTQSPFS LSAVSGDRVT ITCSVSSVS SIYLHWYQOK PGKAPKLLIY 50
STSNLASGVP SRFSQSGGT DFTLTSLQL PEDFATYYCO VYSGYPLTFG 100
GSTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLNNF YPREAKVQWK 150
VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTL TSKADYEKH KVIACEVTHQ 200
GLSSPVTKSF NRGEK 215

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22'-96" 142"-198" 256"-316" 362"-420"
22"-96" 142"-198" 256"-316" 362"-420"

Intra-L (C23-C104) 23'-89" 135"-195"
23"-89" 135"-195"

Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 129'-215" 129"-215"
Inter-H-H (h 8, h 11) 221'-221" 224'-224"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
292, 292"

Other post-translational modifications

Autres modifications post-traductionnelles

Otras modificaciones post-traduccionales

Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

enadenotucirevum #

enadenotucirev

chimeric oncolytic adenovirus Ad3/Ad11p containing two deletions in the viral genome in the E3 region (2444 bp) and in the E4 region (24 bp) and 197 non-homologous nucleotides in the E2B region

énadénotucirev

adénovirus chimérique oncolytique Ad3/Ad11p contenant deux suppressions dans le génome viral, dans la région E3 (2444 pb) et dans la région E4 (24 pb) et 197 nucléotides non-homologues dans la région E2B

enadenotucirev

adenovirus quimérico oncolítico Ad3/Ad11p que contiene dos deleciones en el genoma viral, en la región E3 (2444 pb) y en la región E4 (24 pb) y 197 nucleótidos no-homólogos en la región E2B

enceniclinum

encenicline

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophene-2-carboxamide

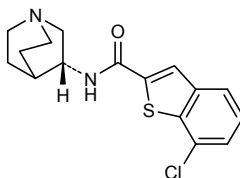
encénicline

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl]-7-chloro-1-benzothiophène-2-carboxamide

enceniclina

N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-7-cloro-1-benzotiofeno-2-carboxamida

C₁₆H₁₇ClN₂OS



esuberaprostum

esuberaprost

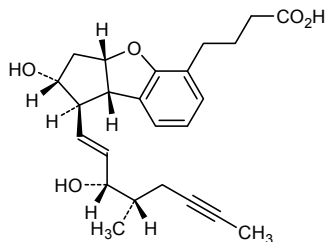
(+)-4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-methyloct-1-en-6-yn-1-yl]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoic acid

ésubéraprost

(+)-acide4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hydroxy-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hydroxy-4-méthyloct-1-én-6-yn-1-yl]-2,3,3*a*,8*b*-tétrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*][1]benzofuran-5-yl]butanoïque

esuberaprost

(+)-ácido 4-[(1*R*,2*R*,3*aS*,8*bS*)-2-hidroxi-1-[(1*E*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il]-2,3,3*a*,8*b*-tetrahidro-1*H*-ciclopenta[*b*][1]benzofuran-5-il]butanoico



evofosfamidum
evofosfamide

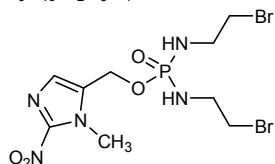
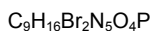
(1-methyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)methyl *N,N*'-bis(2-bromoethyl)phosphorodiamidate

évofosfamide

N,N'-bis(2-bromoéthyl)phosphorodiamidate de (1-méthyl-2-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)méthyle

evofosfamida

N,N'-bis(2-bromoetil)fosforodiamidato de (1-metil-2-nitro-1*H*-imidazol-5-il)metilo



ferricum maltolum
ferric maltol

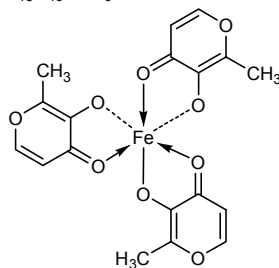
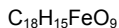
tris(2-methyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)iron(III)

maltol ferrique

tris(2-méthyl-4-oxo-κ*O*-4*H*-pyran-3-olato-κ*O*)fer(III)

maltol férrico

tris(2-metil-4-oxo-κ*O*-4*H*-piran-3-olato-κ*O*)hierro(III)



filociclovirum
filociclovir

2-amino-9-[(*Z*)-[2,2-bis(hydroxymethyl)cyclopropylidene]methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

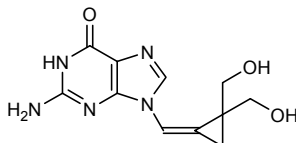
filociclovir

2-amino-9-[(Z)-[2,2-bis(hydroxyméthyl)cyclopropylidène]méthyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-one

filociclovir

2-amino-9-[(Z)-[2,2-bis(hidroximetil)ciclopropilideno]metil]-1,9-dihidro-6H-purin-6-ona

C₁₁H₁₃N₅O₃



firivumabum #
firivumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[influenza A virus hemagglutinin HA], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (232-232":235-235")-bisdisulfide

firivumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[hémagglutinine HA du virus de la grippe A], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (232-232":235-235")-bisdisulfure

firivumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[hemagglutina HA del virus de la gripe A], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-453) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-69*01 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ5*02) [8.8.16] (1-123) -IGHG1*03 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 E12>D (362), M14>L (364), A110>G (437) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-15*01 (83.20%) -IGKJ3*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (232-232":235-235")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVQSGAE VKMPGSSVKV SCKTSGVFFS SHAISWVRQA PGQGLEWMGG 50
ISPMFGTTHY AQKFQGRVTI TADQSTTTAY MELTSLTSED TAVYYCARDG 100
AGSYYPNLWF DPWGQGTTLVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAAALGC 150
LVKDYFFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG 200
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGFSVFLFP 250
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNNWVDGVEV HNAKTKFREE 300
QINSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
EPQVYTLPPS RDELTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQFENNYKTT 400
PFVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEGLHN HYTQKSLSLG 450
EGK 453

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASENIW NNLAWYQQKP GQAPRLISG 50
ASTGATGVPS RFRGSGSRTE FTLTISLQS EDFAIYFCQQ YNSWPRTFGP 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSILT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 150-206 267-327 373-431
22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"

Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
23"-88" 134"-194"

Inter-H-L (h 5-CL 126) 226-214' 226"-214"

Inter-H-H (h 11, h 14) 232-232" 235-235"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
303, 303"

fosdagrocoratum

fosdagrocorat

(2*R*,4*a*S,10*aR*)-4*a*-benzyl-7-[(2-methylpyridin-3-yl)carbamoyl]-2-(trifluoromethyl)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophenanthren-2-yl dihydrogen phosphate

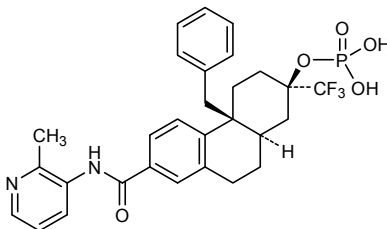
fosdagrocorat

dihydrogénophosphate de (2*R*,4*a*S,10*aR*)-4*a*-benzyl-7-[(2-méthylpyridin-3-yl)carbamoyl]-2-(trifluorométhyl)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahydrophénanthrén-2-yle

fosdagrocorat

dihidrógenofosfato de (2*R*,4*a*S,10*aR*)-4*a*-bencil-7-[(2-metilpiridin-3-il)carbamoi]-2-(trifluorometil)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-octahidrofenantren-2-ilo

C₂₉H₃₀F₃N₂O₅P



funapidum

funapide

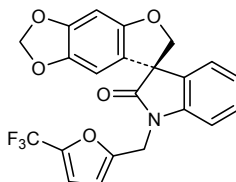
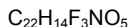
(3'*S*)-1'-[[5-(trifluoromethyl)furan-2-yl]methyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-one

funapide

(3'*S*)-1'-[[5-(trifluorométhyl)furan-2-yl]méthyl]-2*H*,6*H*-spiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxole-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-one

funapida

(3'*S*)-1'-[[5-(trifluorometil)furan-2-il]metil]-2*H*,6*H*-espiro[furo[2,3-*f*][1,3]benzodioxol-7,3'-indol]-2'-(1'*H*)-ona



furaprevirum
furaprevir

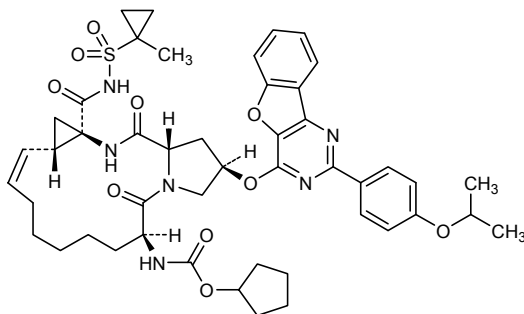
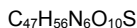
cyclopentyl {(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-methylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phenyl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecin-6-yl}carbamate

furaprévir

{(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-méthylcyclopropane-1-sulfonamido)carbonyl]-2-[(2-{4-[(propan-2-yl)oxy]phényl}benzofuro[3,2-*d*]pyrimidin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadécahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécin-6-yl}carbamate de cyclopentyle

furaprevir

{(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-14*a*-[(1-metilciclopropano-1-sulfonamido)carbonil]-2-[(2-{4-[(propan-2-il)oxil]fenil}benzofuro[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxil]-5,16-dioxo-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,14*a*,15,16,16*a*-hexadecahidrociclopropa[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecin-6-il}carbamato de ciclopentilo



gedatolisibum
gedatolisib

N-(4-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}phenyl)-*N'*-(4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl)urea

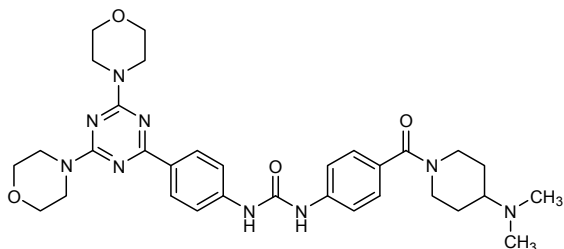
gédatolisib

N-(4-{[4-(diméthylamino)pipéridin-1-yl]carbonyl}phényl)-*N'*-(4-[4,6-di(morpholin-4-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]phényl)urée

gedatolisib

N-(4-[[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]carbonil]fenil)-
N'-{4-[4,6-di(morfolin-4-il)-1,3,5-triazin-2-il]fenil}urea

C₃₂H₄₁N₉O₄



glasdegibum
glasdegib

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-methylpiperidin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophenyl)urea

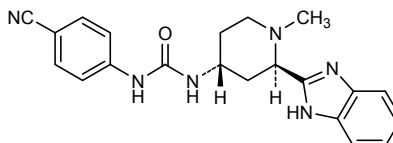
glasdégib

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-1-méthylpipéridin-4-yl]-*N'*-(4-cyanophényl)urée

glasdegib

N-[(2*R*,4*R*)-2-(1*H*-benzoimidazol-2-il)-1-metilpiperidin-4-il]-*N'*-(4-cianofenil)urea

C₂₁H₂₂N₆O



idasanutlinum
idasanutlin

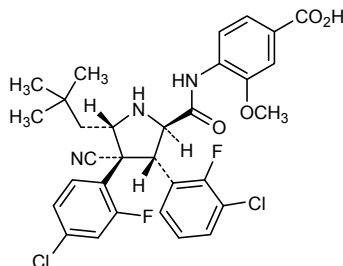
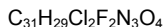
4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophenyl)-4-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-cyano-5-(2,2-dimethylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-methoxybenzoic acid

idasanutline

acide 4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-chloro-2-fluorophényl)-4-(4-chloro-2-fluorophényl)-4-cyano-5-(2,2-diméthylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamido]-3-méthoxybenzoïque

idasanutlina

ácido 4-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidina-2-carboxamido]-3-metoxibenzoico



imalumabum #
imalumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (macrophage migration inhibitory factor, glycosylation-inhibiting factor, GLIF, GIF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03 (CH1 (119-216), hinge (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (227-227'':230-230'')-bisdisulfide

imalumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (facteur inhibiteur de la migration des macrophages, facteur inhibant la glycosylation, GLIF, GIF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03 (CH1 (119-216), charnière (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (227-227'':230-230'')-bisdisulfure

imalumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* MIF (factor inhibidor de la migración de macrófagos, factor inhibidor de la glicosilación, GLIF, GIF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-448) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (92.80%) -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.11] (1-118) -IGHG1*03 (CH1 (119-216), bisagra (217-231), CH2 (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-disulfuro con la cadena kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-39*01 (85.30%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (227-227'':230-230'')-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS IYSMNWVRQA PGKGLEWVSS 50
 IGSSGGTTY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAGSQ 100
 WLYGMDVWQG GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
 FFEPTVTSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVTVF SSSLGTQTYI 200
 CNVNHKPSNT KVKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD 250
 TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGEVHNATK KPREEQYNST 300
 YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY 350
 TLPSPREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQFEN NYKTTTPVLD 400
 SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK 448

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIQMTQSPSS LSASVGRDVT ITCRSSQRM TYLNWYQQKPK GKAPKLLIFV 50
 ASHSQGVFSP RFRGSGSETD FTLTISGLQP EDSATYYCQK SFWTFLTPGG 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFIY BREAKVQWKV 150
 DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 145-201 262-322 368-426

22"-96" 145"-201" 262"-322" 368"-426"

Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'

23'''-88''' 134'''-194'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 221-214' 221"-214"

Inter-H-H (h 11, h 14) 227-227" 230-230"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:

298, 298"

indoximodum

indoximod

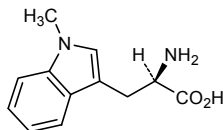
1-methyl-D-tryptophan

indoximod

1-méthyl-D-tryptophane

indoximod

1-metil-D-triptófano

C₁₂H₁₄N₂O₂**lemborexantum**

lemborexant

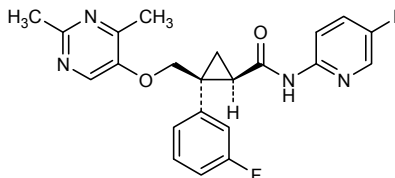
(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-
 2-(3-fluorophenyl)-*N*-(5-fluoropyridin-
 2-yl)cyclopropanecarboxamide

lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-diméthylpyrimidin-5-yl)oxy]méthyl]-
 2-(3-fluorophényl)-*N*-(5-fluoropyridin-
 2-yl)cyclopropanecarboxamide

lemborexant

(1*R*,2*S*)-2-[[[(2,4-dimetilpirimidin-5-il)oxi]metil]-
 2-(3-fluorofenil)-*N*-(5-fluoropiridin-
 2-il)ciclopropanocarboxamida

C₂₂H₂₀F₂N₄O₂

lenzilumabum #
lenzilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage), granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

lenzilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (facteur 2 stimulant de colonies (granulocyte-macrophage), facteur stimulant des colonies de granulocytes et macrophages, GM-CSF)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

lenzilumab

immunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CSF2 (factor 2 estimulante de colonias (granulocitos-macrófagos), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma1 (1-449) [*Homo sapiens* VH (IGHV1-3*01 (94.90%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*03 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449)) (120-449)], (222-214')-disulfuro con la ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV3-20*01 (85.40%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYST NYIHWVRQA PGQRLEWMGW 50
INAGNGNTKY SQKFGGRVTI TRDTSASTAY MELSSLRSED TAVYYCVRRQ 100
RFPYYFDYWG QGTLTVTSSA STKGPSVFEL APSSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTVSW NSGALTSVH TTPAVLQSSG LYSLSSTVTV FSSSLGTQTY 200
ICNVNHPFN TRVDKVEFPK SCDKLTCP CPAPELLGGP SVFLPPEPK 250
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREQYNS 300
TYRVVSVLT LKQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPEKTIK AKGQPREPQV 350
YTLPPSREEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTFPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFCSVM HEALNHYTQ KSLSLSPGK 449
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
EIVLTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVG TNVAVYQQK GPAPRVLIYS 50
TSSRATGTD RFSGSGSGTD FTLTISRLEP EDFAVYYCQ FPKSLPTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNFF PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYKEHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC 214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22°-96° 146°-202° 263°-323° 369°-427°
22°-96° 146°-202° 263°-323° 369°-427°

Intra-L (C23-C104) 23°-88° 134°-194°
23°-88° 134°-194°

Inter-H-L (h 5-CL 126) 222°-214° 222°-214°

Inter-H-H (h 11, h 14) 228°-228° 231°-231°

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4:
299, 299°

lonoctocogum alfa #

lonoctocog alfa

recombinant DNA derived B domain deleted single-chain human blood coagulation factor VIII, produced in Chinese hamster ovary (CHO) D944 cells, glycoform alfa: des-(765-1652)-human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component)

lonoctocog alfa

facteur VIII de coagulation humain dont le domaine B a été supprimé, chaîne unique, produit par les cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO) D944 à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa; dès-(765-1652)-facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant)

lonoctocog alfa

factor VIII de coagulación humano al que se ha suprimido el dominio B, monocatenario, producido por células ováricas de hamster chino (CHO) D944 a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa; des-(765-1652)-factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante)

Sequence / Séquence / Secuencia

```

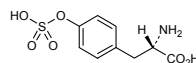
ATTRYYLGAV  ELSWDYMQSD  LGELPVDARF  PPRVPKSFPF  NTSVYVKKTL  50
FVEFTDHLFN  IAKPRPPWMG  LLGPTIQAEV  YDTVVITLKN  MASHPVSLLHA  100
VGVSYWKASE  GAEDDDQTSQ  REKEDDKVPF  GGSHTYVWQV  LKENGPMASD  150
PLCLTSYSL  HVDLVKDLNS  GLIGALLVCR  EGSLAKEKTO  TLHKFILLFA  200
VFDEGKSWHS  ETKNSLMQDR  DAASARAWPK  MHTVNGYVNR  SLPLIGICHR  250
KSVYVHVGIM  GTTPEVHSIF  LEGHTFLVRN  HRQASLEISP  ITFLTAQTLL  300
MDLGQFLLFC  HISSHQHDGM  EAYVKVDSCP  EEPQLRMKN  EEAEDYDDDL  350
TDSEMDVVRP  DDDNSPFSIQ  IRSVAKKHFK  TWVHYIAAE  EDWDYAPLVL  400
APDDRSYKSD  YLNGEPQRI  RYKVKVREMA  YTOETFKTRE  AIQHESGILG  450
PLLYGVGSDT  LLIIIFKQAS  RPYNIYPHGI  TDVRLPLYSR  LPKGVKHLKD  500
FPLIPGEIFK  YKVVTVVDEG  PTKSDRCLT  RYVSSPVNME  RDLASGLIGP  550
LLICYKESVD  QRGNQIMSDK  RNVLFSVFD  ENRSWYLTEN  IQRFLPNAG  600
VQLEDPEFQA  SNIMHSINGY  VFDSLQLSVC  LHEVAYWVIL  SIGAQTFELS  650
VFFSGYTFKH  KMYVEDTLTL  PFSGETVFM  SMENPGLWIL  GCHNSDFRNR  700
GMTALLKVSS  CDKNTGDYXE  DSYEDISAYL  LSKNNAIEPR  SFSQNSRHPS  750
TRQKQFNATT  IPENTTLQSD  QEBIDYDDTI  SVEMKKEDFD  YDEDENQSP  800
RSFQKKTRHY  FIAAVERLWD  YGMSSSPHVL  RNRAQSGSVP  QFKKVVFOEF  850
TDGSFTQPLY  RGELEHNLGL  LGPYIRAEVE  DNIMVTFRNQ  ASRPYSFYSS  900
LISYEEDQRQ  GAEPKKNFVK  PNETKTYFWK  VQHHMAPTKD  EFDCKAWAYF  950
SDVDLEKDVH  SGLIGPLLVC  HTNTLNPAHG  RQVTVQEFAL  FFTIFDETKS  1000
WYFTENMERN  CRAPCNQIME  DPTFKENYRF  HAINGYIMDT  LPGLVMAQDQ  1050
RIRWYLLSMG  SNENIHSIH  FSGHVFTVRKK  EYKMALYNL  YPGVFETVEM  1100
LPSKAGIWRV  ECLIGEHLHA  GMSTLFLVYS  NKCQTPGLMA  SGHIRDFQIT  1150
ASGQYQWAP  KLARLHYS  GSINAWSTKEPF  SWIKVDLLAP  MIHGIKTQ  1200
ARQKFSSLYI  SQFIIMYSLD  GKWKQTYRGN  STGTLMVFEG  NVDSGSIKHN  1250
IFNPPIIARY  IRLHPTHYSI  RSTLRMLMG  CDLNSCSMPL  GMESKAISDA  1300
QITASSYFTN  MFATWSPSKA  RLHLQGRSNA  WRQVNNFKE  WLQVDFQKTM  1350
KVTGVTTQGV  KSLLTSMYVK  EFLISSSQDG  HQWTLFFQNG  KVKVYQGNQD  1400
SFTPVVNSLD  FPLLTRYLRI  HPQSWVHGIA  LRMEVLGCEA  QDLY  1444

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 248-329 528-554 630-711 944-970 1011-1015 1133-1281 1286-1438

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
346-718-719-723-776-792
O-sulfo Tyr



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-41 Asn-239 Asn-757 Asn-764 Asn-922 Asn-1230

Glycosylation site (Q) / Site de glycosylation (Q) / Posición de glicosilación (Q)

Ser-743

lulizumabum pegolum #

lulizumab pegol

immunoglobulin V-kappa pegylated, anti-[*Homo sapiens* CD28 (TP44, T cell specific surface glycoprotein CD28)], humanized monoclonal antibody;
V-kappa domain (1-107) [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginyl (108); conjugated with a linker of the maleimide group (thioether bond with cysteinyl 86 (70)) to two linear chains of methoxy polyethylene glycol 20 (mPEG20)

lulizumab pégol

immunoglobuline V-kappa péglylé, anti-[*Homo sapiens* CD28 (TP44, glycoprotéine de surface CD28 spécifique des cellules T)], anticorps monoclonal humanisé; domaine V-kappa (1-107) [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginyl (108); conjugué via un linker du groupe maléimide (liaison thioéther avec cystéinyl 86 (70)) à deux chaînes linéaires de méthoxy polyéthylène glycol 20 (mPEG20)

lulizumab pegol

immunoglobulina V-kappa pegilada, anti-[*Homo sapiens* CD28 (TP44, glicoproteína de superficie CD28 específico de células T)], anticuerpo monoclonal humanizado; dominio V-kappa (1-107) [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1D-13*01 (84.30%) D86>C (70) -IGKJ1*01 G119>S (99)) [6.3.9] (1-107)] -arginil (108); conjugado mediante conector del grupo maleimida (unión tioéter con cisteinil 86 (70)) con dos cadenas lineales de metoxi polietilén glicol 20 (mPEG20)

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASPIW PFLEWYQQKPK GKAPKLLIYF 50
TSRLRHGVPS RFGSGSGSTC FTLTISSLQP EDFATYYCLQ NVANPATFSQ 100
GTKVEIKR 108

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-L (C23-C104) 23-88

Pegylation site / Site de pegylation / Posición de pegilación
D86>C:
70

lumretuzumabum #
lumretuzumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-3, HER3)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-449) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01(CH1 (121-218), hinge (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)],(223-220')-disulfide with kappa light chain (1'-220') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dimer (229-229":232-232")-bisdisulfide

lumrétuzumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (récepteur tyrosine-protéine kinase erbB3, HER3)], anticorps monoclonal humanisé; chaîne lourde gamma1 (1-449) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01(CH1 (121-218), charnière (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)],(223-220')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-220') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC*01 (114'-220')]; dimère (229-229":232-232")-bisdisulfure

lumretuzumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* ERBB3 (receptor tirosina-proteína quinasa erbB3, HER3)], anticuerpo monoclonal humanizado; cadena pesada gamma1 (1-449) [VH humanizada (*Homo sapiens* IGHV1-18*01 (89.80%) (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (121-218), bisagra (219-233), CH2 (234-343), CH3 (344-448), CHS K2>del (449)) (121-449)], (223-220')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-220') [V-KAPPA humanizada (*Homo sapiens* IGKV4-1*01 (93.10%) -IGKJ2*01) [12.3.9] (1'-113') -*Homo sapiens* IGKC1*01 (114'-220')]; dímero (229-229"-232-232")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

YVOLVQSGAE	WKFKGASVVK	SCKASGYSFY	SSYSWVRQA	PQGVLEVCAR	500
YIAGTGSFGE	NKQLQGRVTF	TTDTSSTAY	MELRSLSRDD	TAQYVYCAHR	100
DYYSNSLTVY	GSGALTVTSS	ASTKGVSVPF	LAPSSKSLVF	GTAALGSLVC	1500
DFYPFPEVTV	WNGSGLTVTG	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	PPVSSLLGTQ	200
YICNVNHNKS	NTKVDRKVEP	CKSDKTHTCP	PCPAPELLHG	PSFVFLFPKP	2500
KDTLMSRPT	HEDEPQKFNW	YVDGVEHVNA	KCTFREEQIN	KCTFREEQIN	3000
YVYVYVYVYV	YVLDVWLVNV	YVLDVWLVNV	YVLDVWLVNV	YVLDVWLVNV	3500
YVLPFPRSD	LTKNQVSLTC	LVNGVFPYSD	AVWESNCGQ	ENNNYKTPPV	400
YDSDGSFFLY	SKLTVYDKSR	QOQVGVFCSV	MHEALNHNYT	KCKLSLSLSP	449

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

DIVMTQSPDS	LAVSLGERAT	INCKSSQSVL	NSGNQKNYL	WYQKPGQPP	50
KLLIYWASTR	ESGVPDRFSG	SGSGDTFTL	ISSLQAEDVA	VYQCSDYSY	100
PYTFQGQTKL	EIKRTVAAPS	VFFPPSDEQ	LKSGTASVVC	LLNIFYPREA	150
KVQWKVDNAL	QSGNSQAEST	EQDSKDSYTS	LSSTLTLSKA	DYEKKHYVAC	200
EVTHGOLSSP	VTKSFNRGEC				220

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posición de los puentes disulfuro				
Intra-H (C23-C104)	22-96	147-203	264-324	370-428
	22"-96"	147"-203"	264"-324"	370"-428"

	22'-90'	147'-203'
Intra-L (C23-C104)	23'-94'	140'-200'
	23'''-94'''	140'''-200'''

Inter-H-L (h 5-CL 126) 223-220' 223"-220'''

Inter-H-E (h 13, CE 126)	223-220	223-220
Inter-H-H (h 11, h 14)	229-229"	232-232"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación

H CH2 N84.4-

300, 300"

Enriched in bisected non-fucosylated oligosaccharides

Enrichi en oligosaccharides non-fucosylés bisectés

Enriquecido con oligosacáridos bisecados no fucosilados

Other post-translational modifications

Autres modifications post-traductionnelles

Otras modificaciones post-traduccionales

Lacking H chain C-terminal lysine (CHS K2>del)

merotocinum

merotocin

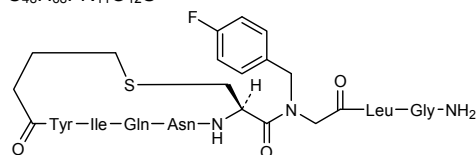
**N-(4-sulfanylbutoyl)-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminy-
L-asparaginy-L-cysteinyl-N-[(4-fluorophenyl)methyl]glycyl-
L-leucylglycinamide cyclic (1-5)-thioether**

mérotocine

(1-5)-thioéthercyclique du *N*-(4-sulfanylbutoyloxy)-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutaminyl-L-asparaginyloxy-L-cystéinyl-*N*-[(4-fluorophényloxy)méthyl]glycyl-L-leucylglycinamide

merotocina

(1-5)-tioetercíclico del *N*-(4-sulfanilbutanoil)-L-tirosil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-asparaginil-L-cisteinil-*N*-(4-fluorofenil)metilglicil-L-leucilglicinamida

$$\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{FN}_{11}\text{O}_{12}\text{S}$$


mibenratidum
mibenratide

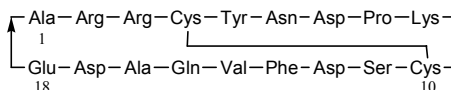
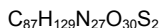
an 18 amino acid cyclic peptide largely homologous to amino acids 202-220 of the β_1 -adrenergic receptor second extracellular loop (AR-ECII) that binds to anti- β_1 -AR pathological autoantibodies:
cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cysteinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- α -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L- α -aspartyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-glutamyl-L-alanyl-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl), cyclic (4-10)-disulfide

mibenratide

peptide cyclique de 18 acides aminés largement homologue aux acides aminés 202-220 de la seconde boucle extracellulaire de l'adrénorécepteur β_1 (AR-ECII) qui se lie aux autoanticorps anti- β_1 -AR pathologiques: (4-10)-disulfure cyclique du cyclo(L-alanyl-L-arginyl-L-arginyl-L-cystéinyl-L-tyrosyl-L-asparaginyl-L- α -aspartyl-L-prolyl-L-lysyl-L-cystéinyl-L-séryl-L- α -aspartyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-glutamyl-L-alanyl-L- α -aspartyl-L- α -glutamyl)

mibenratida

péptido cíclico de 18 aminoácidos altamente homólogo a los aminoácidos 202-220 del segundo bucle extracelular del adrenoreceptor β_1 (AR-ECII) que se une a los autoanticuerpos anti- β_1 -AR patológicos: (4-10)-disulfuro cíclico del ciclo (L-alanil-L-arginil-L-arginil-L-cisteinil-L-tirosil-L-asparaginil-L- α -aspartil-L-prolil-L-lisil-L-cisteinil-L-seril-L- α -aspartil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-alanil-L- α -aspartil-L- α -glutamil)



modimelanotidum
modimelanotide

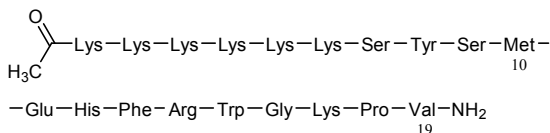
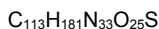
acetylhexa-L-lysyl[human melanotropin alpha (alpha-MSH)]

modimélanotide

acétylhéxa-L-lysyl[mélanotropine alpha humaine (alpha-MSH)]

modimelanotida

acetilhexa-L-lisil[melanotropina alfa humana (alfa-MSH)]



mongersenenum

mongersen

all-P-ambo-2'-deoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-5-methyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-2'-deoxycytidine

mongersen

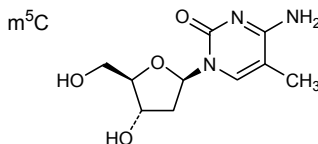
tout-P-ambo-2'-déoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-5-méthyl-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-P-thioguananylyl-(3'→5')-2'-déoxycytidine

mongersén

todo-P-ambo-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-5-metil-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-P-tioguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidina

C₂₀₀H₂₆₁N₆₉O₁₀₇P₂₀S₂₀

(3'-5')d(P-thio)(G-T-m⁵C-G-C-C-C-C-T-T-C-C-C-m⁵C-G-C-A-G-C)



napabucasinum

napabucasin

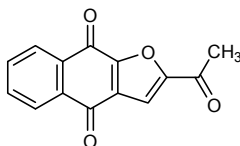
2-acetylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasine

2-acétylnaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione

napabucasina

2-acetilnafto[2,3-*b*]furan-4,9-diona



odasvirum
odasvir

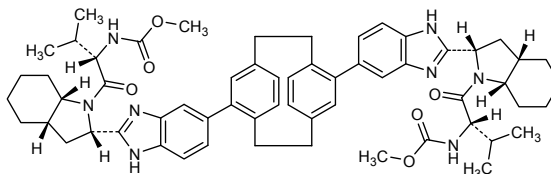
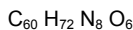
dimethyl *N,N'*-(1,4(1,4)-dibenzenacyclohexaphane-1²,4²-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate

odasvir

N,N'-(1,4(1,4)-dibenzénacyclohexaphane-1²,4²-diylbis{1*H*-benzimidazole-5,2-diyl}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahydro-1*H*-indole-2,1-diyl][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutan-1,2-diyl])biscarbamate de diméthyle

odasvir

N,N'-(1,4(1,4)-dibencenacyclohexafano-1²,4²-diilbis{1*H*-benzoimidazol-5,2-diil}[(2*S*,3*aS*,7*aS*)-octahidro-1*H*-indol-2,1-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxobutan-1,2-diil])biscarbamato de dimetilo



olipudasum alfa #
olipudase alfa

recombinant DNA derived des-(1-13)-human sphingomyelin phosphodiesterase (acid sphingomyelinase, EC-3.1.4.12), produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

olipudase alfa

dès-(1-13)-sphingomyéline phosphodiesterase humaine (sphingomyélinase acide, EC-3.1.4.12), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, forme glycosylée alfa

olipudasa alfa

des-(1-13)-esfingomieline fosfodiesterasa humana (esfingomielinasa ácida, EC-3.1.4.12), producida en células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, forma glicosilada alfa

Sequence / Séquence / Secuencia
HPLSPQG HPARLHRIVP RLRDVFQWGN LTCPICKGLF 50
TAINLGLKKE PNVARVGSVA IKLCNLLKIA PPAVCQSIVH LFEDDMVEVM 100
RRSVLSPSEA CGLLLGSTCG HWDIFSSWNI SLPTVPKPPP KPPSPAPGA 150
PVSRIFLFTD LHWDDYLEG TDPDCADFLC CRRGSLPPA SRPGAGYWGE 200
YSKCDLFLRT LESLLSGLGF AGPDMVYWT GDIPAHDVWH QTRQDQLRAL 250
TTVTALVRKF LGPVFVYPAV GNHSTPVNS FPPPFIEGNH SSRWLYEAMA 300
KAWEPWLP AE ALRTLRI GGF YALSPYPGLR LISLNMNFC S RENFWLLINS 350
TDPAGQLQWL VGE LQAADR GDKVHIIGHI PPGHCLKSWS WNYRIVARY 400
ENTLAAQFFG HTHVDEFEV YDEETLSRPL AVAFAPSAT TYIGLNPGYR 450
VYQIDGNYSG SSHVLDHET YILNLTQANI PGAIPHQQL YRARETYGLP 500
NTLPTAHHNL VYMRGDMQL FQTFWFLYHK GHPPSEPCGT PCRLATLCAQ 550
LSARADSPAL CRHLMFDGSL PEAQSLWFRP LFC 583

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
43-119 46-111 74-85 175-180 181-204 339-385 538-542 548-561

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-40 Asn-129 Asn-289 Asn-349 Asn-457 Asn-474

omipalisibum
omipalisib

2,4-difluoro-*N*-(2-methoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinolin-6-yl]pyridin-3-yl)benzenesulfonamide

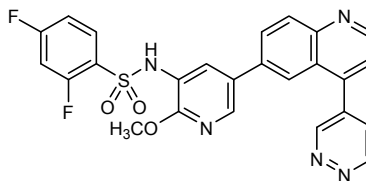
omipalisib

2,4-difluoro-*N*-(2-méthoxy-5-[4-(pyridazin-4-yl)quinoléin-6-yl]pyridin-3-yl)benzènesulfonamide

omipalisib

2,4-difluoro-*N*-(2-metoxi-5-[4-(piridazin-4-il)quinolein-6-il]piridin-3-il)benzenosulfonamida

C₂₅H₁₇F₂N₅O₃S



orilotimodum
orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophan

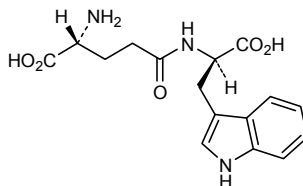
orilotimod

D-γ-glutamyl-D-tryptophane

orilotimod

D-γ-glutamyl-D-triptófano

C₁₆H₁₉N₃O₅



paritaprevirum
paritaprevir

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide

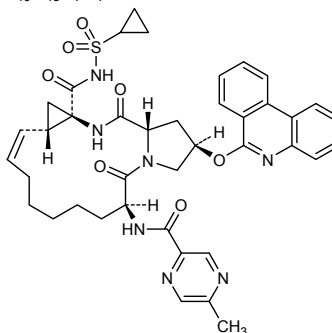
paritaprévir

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(cyclopropylsulfonyl)-6-(5-méthylpyrazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phénanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16a-tétradécahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécine-14*a*(5*H*)-carboxamide

paritaprevir

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(ciclopropilsulfonil)-6-(5-metilpirazin-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16a-tetradecahidroiciclopropa[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecina-14*a*(5*H*)-carboxamida

C₄₀H₄₃N₇O₇S



pasotuxizumabum #
pasotuxizumab

immunoglobulin scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, prostate specific membrane antigen, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], humanized and chimeric monoclonal antibody bispecific single chain;
scFv anti-FOLH1 (1-243) [humanized VH (*Homo sapiens*IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14](1-121)-15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (122-136) -humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120>G (236)) [6.3.9](137-243)] -6-mer seryl-tetraglycyl-seryl linker (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tetraglycyl-seryl) linker (375-389) -humanized V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV7-43*01(85.10%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidine (499-504)

pasotuxizumab

immunoglobuline scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folate hydrolase, antigène membranaire spécifique de la prostate, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 epsilon)], anticorps monoclonal humanisé et chimérique bispécifique à chaîne unique;
scFv anti-FOLH1(1-243) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14](1-121)-15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (122-136) - V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120>G (236)) [6.3.9](137-243)] -6-mer séryl-tétraglycyl-séryl linker (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01) [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tétraglycyl-séryl) linker (375-389) - V-LAMBDA humanisé (*Homo sapiens* IGLV7-43*01(85.00%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidine (499-504)

pasotuxizumab

inmunoglobulina scFv-scFv, anti-[*Homo sapiens* FOLH1 (folato hidrolasa, antígeno de membrana específico de la próstata, PSMA)]/anti-[*Homo sapiens* CD3E (CD3 épsilon)], anticuerpo monoclonal humanizado y quimérico biespecífico monocatenario;
IGHV3-11*01 (85.70%)-(IGHD)-IGHJ4*01 [8.8.14] (1-121) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector (122-136) - V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (81.10%)-IGKJ2*01Q120>G (236)) [6.3.9] (137-243)] -6-mer seril-tetraglicil-seril conector (244-249) -scFv anti-CD3E (250-498) [*Mus musculus* VH (*Mus musculus* IGHV10-1*02 (91.90%)-(IGHD)-IGHJ3*01 [8.10.16] (250-374) -15-mer tris(tetraglicil-seril) conector 375-389) -V-LAMBDA humanizado (*Homo sapiens* IGLV7-43*01 (85.00%)-IGLJ3*02 [9.3.9] (390-498)] -hexahistidina (499-504)

```

QVQLVESGGG LVPKGESLRL SCAASGFTFS DYYMYWRQA PGKGLEWVAI 50
ISDGGYYTTY SDIKGRFTI SRDANKNSLY LQMNSLKAED TAVYYCARGF 100
PLLRHGAMDY WGGTGLVTVS SGGGGSGGGG SGGGGSDIQM TQSPSSLSAS 150
VGDRVITICK ASQNVDTNVA WYQKPGQAP KSLIYSASYR YSDVPSRFSG 200
SASGTDFTLT ISSVQSEDFI TYQCQQYDSY PYTFGGGTKL EIKSGGGGSE 250
VQLVESGGGL VQPGGSLKLS CAASGFTFNK YAMNWRQAP GKGLEWVARI 300
RSKYNNYATY YADSVKDRFT ISRDDSKNTA YLQMNNLKTE DTAVYYCVRH 350
GNFGNSYISY WAYWGQGLTV TVSSGGGGSG GGGSGGGGSQ TVVTQEPFLT 400
VSPGGTVTLT CGSSTGAVTS GNYPNWVQK PGQAPRLIG GTKFLAPGTP 450
ARFSGSLGG KAALTSLGVQ FEDEAEYYCV LWYSNRWVFG GGTKLTVLHH 500
HHHH

```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-chain C23 C104 22-96 159-224 271-347 411-479

patidegibum

patidegib

N-[*(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)*-3,6,11',12'b-tetramethyl-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a,6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-icosahydro-1'*H*,3*H*-spiro[furo[3,2-*b*]pyridine-2,9'-naphtho[2,1-*a*]azulen]-3'-yl]methanesulfonamide

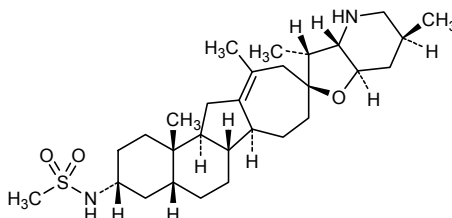
patidégeb

N-[*(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)*-3,6,11',12'b-tétraméthyl-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a,6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-icosahydro-1'*H*,3*H*-spiro[furo[3,2-*b*]pyridine-2,9'-naphto[2,1-*a*]azulen]-3'-yl]méthanesulfonamide

patidegib

N-[*(2S,3R,3'R,3aS,4'aR,6S,6'aR,6'bS,7aR,12'aS,12'bS)*-3,6,11',12'b-tetrametil-2',3',3a,4,4',4'a,5,5',6,6',6'a,6'b,7,7',7a,8',10',12',12'a,12'b-icosahidro-1'*H*,3*H*-espiro[furo[3,2-*b*]piridina-2,9'-nafto[2,1-*a*]azulen]-3'-il]metanosulfonamida

C₂₉H₄₈N₂O₃S



peficitinibum
peficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

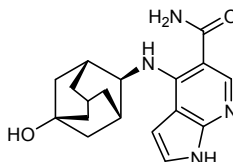
péficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hydroxyadamantan-2-yl]amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide

peficitinib

4-[[[(1*R*,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-hidroxiadamantan-2-il]amino]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-5-carboxamida

C₁₈H₂₂N₄O₂



pegargiminasum #
pegargiminase

[111-glutamic acid,209-serine]arginine deiminase (ADI, arginine dihydrolase, AD) from *Mycoplasma hominis*, an average of five amino groups are amidified with 4-[ω-methoxypoly(oxyethylene)]-4-oxobutanoyl, produced in *Escherichia coli*

pégargiminase

[111-acide glutamique,209-sérine]arginine désiminase (ADI, arginine dihydrolase, AD) de *Mycoplasma hominis*, produite par *Escherichia coli*, et dont cinq groupes amino, en moyenne, sont amidifiés par le 4-[ω-méthoxypoly(oxyéthylène)]-4-oxobutanoyl

pegargiminasa

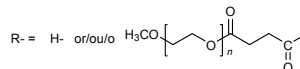
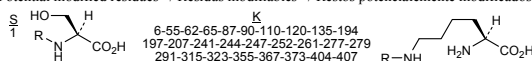
[111-ácido glutámico,209-seria]arginina desiminasa (ADI, arginina dihidrolasa, AD) de *Mycoplasma hominis*, producida en *Escherichia coli*, en la cual 5 grupos amino por término medio, están amidificado por 4-[ω-metoxipoli(oxiétileno)]-4-oxobutanoilo

C₂₀₉₁H₃₂₇₆N₅₄₀O₆₀₇S₁₅ ((C₅H₈O₃(C₂H₄O)_n)_a)

Sequence / Séquence / Secuencia

```
SVFDSKFNIGI HVYSEIGELE TVLVHEPGRE IDYITPARLD ELLFSAILES 50
HDARKEHQSF VKIMKDRGIN VVELTDLVAE TYDLASKAAK EEFLETFLFE 100
TVPLTEANK EAVRAFLLSK PTHEMVEFMM SGITKYELGV ESENELIVDP 150
MPNLYFTRDP FASVGNQVTI HEMRYIVRRR ETLFARFVER NHPKLVKTPW 200
YYDPAMKMSI EGGDVFIYNN ETLVGVGVSER TDLDTITLLA KNIKANKVEE 250
FKRIVAINVP KWTNLMHLDT WLTMLDKNKF LYSPIANDVF KFWDYDLVNG 300
GAEPQPQLNG LPLDKLLASI INKEPVLIFI GGAGATEMEI ARETNFDGTN 350
YLAIKPGLVI GYDRNEKTNA ALKAAGITVL PHGNQLSLG MGNARCMSP 400
LSRKDVKKW 408
```

Potential modified residues* / Résidus modifiables* / Restos potencialmente modificados*



* an average of 5 (a) out of 28 are pegylated / 5 (a) sur les 28 sont en moyenne pégylés / 5 (a) cada 28 por término medio están pegilados

pegcrisantaspasum #
pegcrisantaspase

recombinant L-asparaginase derived from *Erwinia chrysanthemi* pegylated with 5 kDa methoxy polyethylene glycol (m-PEG-NHS), produced in *Escherichia coli*: L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) *Erwinia chrysanthemi* tetramer α_4 , an average of 10 (a) out of 18 amino groups of each monomer are amidified with 5-[[α -methylpoly(oxyethylene)]amino]-5-oxopentanoyl

pegcrisantaspase

L-asparaginase recombinante dérivée d'*Erwinia chrysanthemi* pégylée par du méthoxy polyéthylène glycol (m-PEG-NHS) de 5kDa, produite par *Escherichia coli*: tétramère α_4 de la L-asparaginase (EC 3.5.1.1, L-asparagine amidohydrolase) d'*Erwinia chrysanthemi* dont 10 (a) groupes amino, en moyenne, sur les 18 de chaque monomère sont amidifiés par le radical substituant 5-[[α -méthylpoly(oxyéthylène)]amino]-5-oxopentanoyle

pegcrisantaspasa

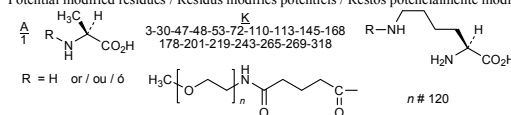
L-asparaginasa recombinante derivada de *Erwinia chrysanthemi* pegilada por metoxi polietilenglicol (m-PEG-NHS) de 5kDa, producida en *Escherichia coli*: tetrámero α_4 de la L-asparaginasa (EC 3.5.1.1, L-asparagina amidohidrolasa) d'*Erwinia chrysanthemi* de la cual 10 (a) grupos amino, por término medio, de los 18 de cada monómero están amidificados por 5-[[α -metilpoli(oxietileno)]amino]-5-oxopentanoilo

$C_{1546}H_{2510}N_{432}O_{476}S_9(C_6H_9NO_2[C_2H_4O]_n)_a$ (monomer)

Monomer sequence / Séquence du monomère / Secuencia del monómero

ADKLPNIVIL ATGGTIAGSA ATGTQTGYK AGALGVDTLI NAVPEVKKLA 50
NVKGEQFSNM ASENMTGDVV LKLSQRVNEI LARDVDGVV ITHGDTVEE 100
SAYFLHLTVK SDKPVVFVAA MRPATAISAD GPMNLLEAVR VAGKQSRGR 150
GVMVVLNDRIT GSARYITKTN ASTLDTFKAN EEGYLGVIIG NRIYQNRID 200
KLHTTRSVFD VRGLTSLPKV DILYGYQDDP EYLYDAIQH GVKGIVVAGM 250
GAGSVSVRGI AGMRKAMEKG VVIVIRSTTG NGIVPPDEEL PGLVSDSLNP 300
AHARILLMLA LTRTSDPKVI QEYFHTY 327

Potential modified residues / Résidus modifiés potentiels / Restos potencialmente modificados



pegvaliasum #
pegvaliase

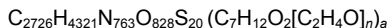
pegylated, recombinant DNA derived *Anabaena variabilis* phenylalanine ammonia lyase mutein (S 503, S 565), produced in *Escherichia coli*: [503,565-diserine (C>S)]phenylalanine ammonia-lyase (EC 4.3.1.24) *Anabaena variabilis* in which an average of 5 lysyl residues are N^6 -{6-[ω -methoxypoly(oxyethylene)]hexanoyl} substituted

pegvaliase

mutéine (S 503, S 565) de phénylalanine ammoniac-lyase de *Anabaena variabilis*, pégylée, produite par *Escherichia coli* à partir d'ADN recombinant: [503,565-disérine (C>S)]phénylalanine ammoniac-lyase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* dont une moyenne de 5 résidus lysyl sont N^6 -{6-[ω -méthoxypoly(oxyéthylène)]hexanoyl} substitués

pegvaliasa

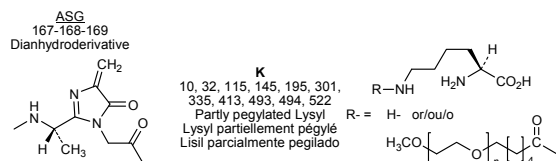
mutéina (S 503, S 565) de la fenilalanina amoniaco-liasa de *Anabaena variabilis*, pegilada, producida en *Escherichia coli* a partir de ADN recombinante: [503,565-diserine (C>S)]fenilalanina amoniaco-liase (EC 4.3.1.24) de *Anabaena variabilis* de cuyos restos lisil 5, por término medio, están N^6 -{6-[ω-metoxipoli(oxietileno)]hexanoil} substituidos



Sequence / Séquence / Secuencia

MKTLTSAQSK TSSQQFSFTG NSSANVIIGN QKLTINDVAR VARNGLTVSL 50
TNNTDILQGI QASCDYINNA VESGEPIYGV TSGFGGMANV AISREQASEL 100
QTNLVWFLKT GAGNKPLAD VRAAMLLRAN SHMRGASGIR LELIKRMEIF 150
LNAGVTPYVY EFGSIGASGD LVPLSYITGS LIGLDPSEFKV DFNGKEMDAP 200
TALRQLNLSP LTLLEKEGLA MMNGTSVMTG IAANCVYDTQ ILTAIAMGVH 250
ALDIQALNGT NQSFHPIHN SKPHPGQLWA ADQMISLLAN SQLVRDELGD 300
KHQYRDHDLI QDRYSLRCLP QYLGPIVDGI SQIAKQIEIE INSVTDNPLI 350
DVDNQASYHG GNFLGQYVGM GMDHLRYVIG LLAHLVDVQI ALLASPEFSN 400
GLPPSLGNNR ERKVNMLKG LQICGNSIMP LTFYGNSTIA DRFTHAEQF 450
NQNINSQGYT SATLARRSVD IFQNYVAIAL MFGVQAVDLR TYKKTGHYDA 500
RASLSFATER LYSAVRHVVG QKPTSDRPYI WNDNEQGLDE HIARISADIA 550
AGGVIVQAVQ DILPSLH 567

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



polmacoxibum
polmacoxib

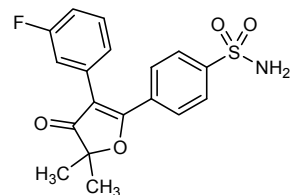
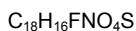
4-[3-(3-fluorophenyl)-5,5-dimethyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzenesulfonamide

polmacoxib

4-[3-(3-fluorophényl)-5,5-diméthyl-4-oxo-4,5-dihydrofuran-2-yl]-benzènesulfonamide

polmacoxib

4-[3-(3-fluorofenil)-5,5-dimetil-4-oxo-4,5-dihidrofuran-2-il]-bencenosulfonamida



presatovirum
presatovir

N-(2-[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}piperidin-1-yl]carbonyl)-4-chlorophenyl)methanesulfonamide

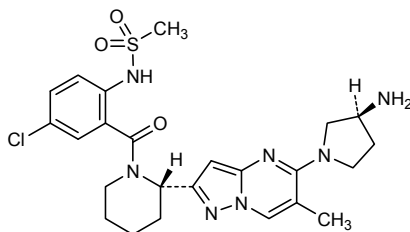
présatovir

N-(2-[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopyrrolidin-1-yl]-6-méthylpyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-2-yl}pipéridin-1-yl]carbonyl)-4-chlorophényl)méthanesulfonamide

presatovir

N-(2-[[[(2*S*)-2-{5-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-2-il}piperidin-1-il]carbonil]-4-clorofenil)metanosulfonamida

C₂₄H₃₀ClN₇O₃S



rabacfosadinum
rabacfosadine

diethyl *N,N'*-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]ethoxy)methyl}phosphinylidene]bis-L-alaninate

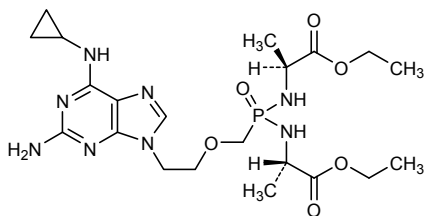
rabacfosadine

N,N'-[({2-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]éthoxy)méthyl}phosphinylidène]bis-L-alaninate de diéthyle

rabacfosadina

N,N'-[({2-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9*H*-purin-9-il]etoxi)metil}fosfinilideno]bis-L-alaninato de dietilo

C₂₁H₃₅N₈O₆P



rapastinelum
rapastinel

L-threonyl-L-prolyl-L-prolyl-L-threoninamide

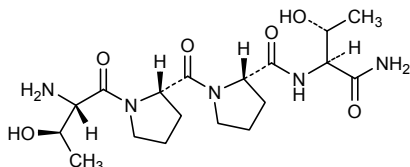
rapastinel

L-thréonyl-L-prolyl-L-prolyl-L-thréoninamide

rapastinel

L-treonil-L-prolil-L-prolil-L-treoninamida

C₁₈H₃₁N₅O₆



relenopridum
relenopride

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyl)oxy]-3-(4-fluorophenyl)propyl]-piperidin-4-yl)methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide

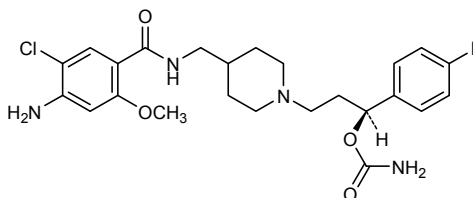
rélénopride

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoyl)oxy]-3-(4-fluorophényl)propyl]-pipéridin-4-yl)méthyl]-5-chloro-2-méthoxybenzamide

relenoprida

4-amino-*N*-[1-[(3*S*)-3-[(carbamoi)oxi]-3-(4-fluorofenil)propil]-piperidin-4-il)metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida

C₂₄H₃₀ClFN₄O₄



reveglucosidasum alfa #
reveglucosidase alfa

des-(2-7)-human insulin-like growth factor II fusion protein with glycyl-L-alanyl-L-prolyl-human lysosomal alpha-glucosidase (acid maltase, aglucosidase alfa) produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells, glycoform alfa

révégucosidase alfa

dès-(2-7)-facteur II de croissance humain semblable à l'insuline, protéine de fusion avec la glycyl-L-alanyl-L-prolyl-alpha-glucosidase lysosomiale humaine (maltase acide, aglucosidase alfa), forme glycosylée alfa produite par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)

reveglucosidasa alfa

des-(2-7)-factor II de crecimiento humano semejante a la insulina, proteína de fusión con la glicil-L-alanil-L-proilil-alfa-glucosidasa lisosómica humana (maltasa ácida, aglucosidasa alfa), forma glicosilada alfa, producida por células ováricas de hamster chino (CHO)

C₄₇₃₅H₇₁₈₉N₁₂₆₁O₁₃₇₁S₃₈

Sequence / Séquence / Secuencia

```
ALCGGELVDT LQVGGURGF YFSRPASRVS RRSRGIVEEC CFRSCDLALL 50
ETVCATPAKS EGAPAHGPRP RAVPTQCDVP PNRFRDCAPD KAITQCEQA 100
RGCCYIPAKQ GLQGAQMGGP WCFPPSPSYFS YKLENLSSE MGYTATLRT 150
TPTFPPKDIL TLRLDVMET ENRLHFTIKD PANRREYVPL ETPHVSRA 200
SPLYSVEFSE EPPGVIVHRQ LDGRVLLNTT VAPLFFADQF LQLSTLPSQ 250
YITGLAEHLN FIMLSTSWTR ITLWNRDLAP TPGANLYGSH PFTLALDEGG 300
SAHGVFLNLS NAMDVVLQPS PALSWRSTGG LLDVYIFLGP EPKSVVQQYL 350
DVVGYPFMPP YWGLGFHLCR WGYSSTAITR QVVNMTTRAH FFLDVQWDL 400
DYMDSRRDFT FNKDGFRDFF AMVQELHGGG RRYMMIVDPA ISSSGFAGSY 450
RPYDEGLRRG VFITNETGQP LIGKVWFGST AFPDFTNPTA LAWWDMAVE 500
FHDQVFFDGM WDMNEPSNF IRGSEDCPN NELENFPYVP GYVGGLQAA 550
TICRASHQFL STYVILNLY GLTEAIRASR ALVKARATVP FVISRFTAG 600
HGRYAGHWGT DVNSSWEQLA SSVPEILQFN LLGVPLVGAD VCGFLGNTSE 650
ELCVRWTLQG AFYFPMRNNH SLLSLPQEPY SFSEPAQQAM RKALTLYAL 700
LPHLYTLFHQ AHVAGETVAR PLFLEFFKDS STWTVDRHLL WGEALLITPV 750
LQAGKAETVG YFPLSTWYDL QTVPIEALGS LFFFPAPRE PAIRSEGQWV 800
TLPAFLDTIN VHLRGVITP LQGPLTTE SRQPMALAV ALTHGGEAR 850
ELGWDGDES L EVLERGAYTQ VIFLARNTI VNELVRVTSE GAGLQKQVT 900
VLGVATAPQQ VLSNGVPSN FTYSPDTKVL DICVSLLMGE QFLVSWC 947
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
3-41 15-54 40-45 77-103 87-104 98-122 528-553 642-653 933-947

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-135 Asn-228 Asn-465 Asn-487 Asn-647 Asn-877 Asn-920

revusiranum

revusiran

[(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acetamido-2-deoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxo-6,10-diazahexadecyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxo-13,20,24-triazatriacontanoyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]methyl hydrogen 2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyluridylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-O-methylcytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-methyladenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(3'→5')-2'-O-methylguanylyl-(3'→5')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylate duplex with 2'-O-methyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methylcytidylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluoroadenylyl-(5'→3')-2'-O-methylguanylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyladenylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-methylguanylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridylyl-(5'→3')-2'-deoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-methyluridine

révusiran

duplex de l'hydrogène-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroguanlylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyluridylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-O-méthylcytidylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(3'→5')-2'-O-méthyladenylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(3'→5')-2'-O-méthylguanylyl-(3'→5')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylate de [(2*S*,4*R*)-1-{30-(2-acétamido-2-déoxy-β-D-galactopyranosyl)-14,14-bis[16-(2-acétamido-2-déoxy-β-D-galactopyranosyl)-5,11-dioxo-2,16-dioxo-6,10-diazahexadécyl]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxo-13,20,24-triazatriacontanoyl]-4-hydroxypyrrolidin-2-yl]méthyle, avec le 2'-O-méthyl-*P*-thiocytidylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoro-*P*-thiouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthylcytidylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluoroadénylyl-(5'→3')-2'-O-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyladenylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthylguanylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorouridylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridylyl-(5'→3')-2'-déoxy-2'-fluorocytidylyl-(5'→3')-2'-O-méthyluridine

revusirán

dúplex del hidrógeno-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilato de [(2S,4R)-1-{30-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)-14,14-bis[16-(2-acetamido-2-desoxi-β-D-galactopiranosil)-5,11-dioxo-2,16-dioxa-6,10-diazahexadecil]-12,19,25-trioxo-16,30-dioxa-13,20,24-triazatriacontanoil}-4-hidroxi-pirolidin-2-il]metilo, con el 2'-O-metil-*P*-tiocitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoro-*P*-tiouridilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metilcitidilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroadenilil-(5'→3')-2'-O-metilguanilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiladenilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluoroguanilil-(5'→3')-2'-O-metilguanilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorouridilil-(5'→3')-2'-O-metiluridilil-(5'→3')-2'-desoxi-2'-fluorocitidilil-(5'→3')-2'-O-metiluridina

C₅₁₇H₆₇₆F₂₂N₁₇₁O₃₁₄P₄₃S₂

[(3'→5') U-G-G-G-A-U-U-U-C-A-U-G-U-A-A-C-C-A-A-G-A-R1]
.....
[(5'→3') Cs-Us-A-C-C-C-U-A-A-A-G-U-A-C-A-U-G-G-U-U-C-U]

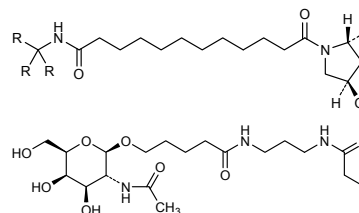
Legend

X = 2'-deoxy-2'-fluoro

X = 2'-O-methyl

- = -PO₃H-

s- = -POSH-



ribociclibum

ribociclib

7-cyclopentyl-*N,N*-dimethyl-2-[[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

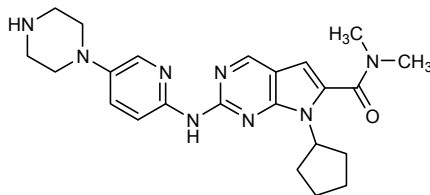
ribociclib

7-cyclopentyl-*N,N*-diméthyl-2-[[5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxamide

ribociclib

7-ciclopentil-*N,N*-dimetil-2-[[5-(piperazin-1-il)piridin-2-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-6-carboxamida

C₂₃H₃₀N₈O



rimiducidum

rimiducid

1,1'-{ethane-1,2-diylbis[azanediyl(2-oxoethan-2,1-diyl)oxy-3,1-phenylene]bis[(1*R*)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)butanoyl]-piperidine-2-carboxylate}

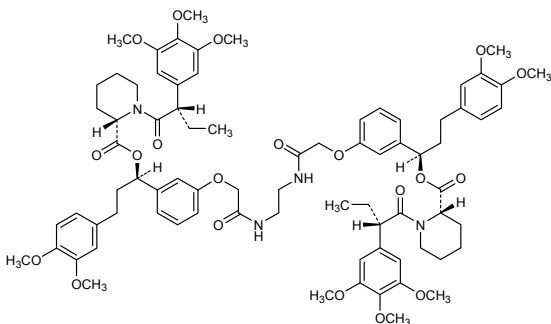
rimiducid

bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)butanoïl]pipéridine-2-carboxylate} de 1,1'-{éthane-1,2-diylbis[azanediyl(2-oxoéthan-2,1-diyl)oxy-3,1-phénylène]bis[(1*R*)-3-(3,4-diméthoxyphényl)propyl]}

rimiducid

bis{(2*S*)-1-[(2*S*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)butanoïl]pipéridine-2-carboxylato} de 1,1'-{étano-1,2-diylbis[azanodiyl(2-oxoéthan-2,1-diyl)oxi-3,1-phénylène]bis[(1*R*)-3-(3,4-diméthoxyphényl)propil]}

C₇₈H₉₈N₄O₂₀



rociletinibum

rociletinib

N-[3-({2-[4-(4-acetyl)piperazin-1-yl]-2-methoxyanilino]-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yl}amino)phenyl]prop-2-enamide

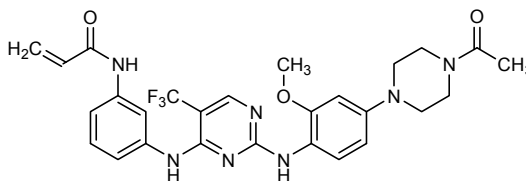
rocilétinib

N-[3-({2-[4-(4-acétylpipérazin-1-yl)-2-méthoxyanilino]-5-(trifluorométhyl)pyrimidin-4-yl}amino)phényl]prop-2-énamide

rociletinib

N-[3-({2-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-metoxianilino]-5-(trifluorometil)pirimidin-4-il}amino)fenil]prop-2-enamida

C₂₇H₂₈F₃N₇O₃



rurioctocogum alfa pegolum #
rurioctocog alfa pegol

pegylated recombinant DNA derived human blood coagulation factor VIII, produced in Chinese hamster ovary (CHO cells), glycoform alfa:
human blood coagulation factor VIII (antihemophilic factor, procoagulant component)-(1-1648)-peptide associated to (1649-2332)-peptide, glycoform alfa produced in CHO cells, some of its lysine residues are *N*^ε substituted with 4-[1,3-bis({[α-methylpoly(oxyethylene)]carbamoil}oxy)propan-2-yloxy]butanoil radicals

rurioctocog alfa pégol

facteur VIII de coagulation humain, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois à partir d'ADN recombinant, pégylé, forme glycosylée alfa;
association des peptides (1-1648)- et (1649-2332)- du facteur VIII de coagulation humain (facteur antihémophilique, composé procoagulant) produite par des cellules ovariennes de hamster chinois sous forme glycosylée alfa dont quelques résidus lysine sont *N*^ε substitués par le radical 4-[1,3-bis({[α-méthylpoly(oxyéthylène)]carbamoil}oxy)propan-2-yloxy]butanoyle

rurioctocog alfa pegol

factor VIII de coagulación humano, producido por células ováricas de hamster chino a partir de ADN recombinante, pegilado, forma glicosilada alfa;
asociación de péptidos (1-1648)- y (1649-2332)- del factor VIII de coagulación humano (factor antihemofílico, componente procoagulante) producido por células ováricas de hamster chino en forma glicosilada alfa algunos de cuyos restos lisina están *N*^ε substituidos por radicales 4-[1,3-bis({[α-metilpoli(oxiétileno)]carbamoil}oxi)propan-2-iloxi]butanoilo

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

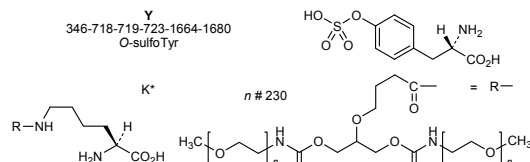
ATRRYYLGAV	ELSWDYMQSD	LGELPVDARF	PPRVKSPFFP	NTSVVYKKT	50
FVEFTDHLFN	IAKPRPFWMG	LLGPTIQAEV	YDTVVTILKN	MASHPVSLHA	100
VGVSYWKASE	GAEYDDQTSQ	REKEDDKVFP	GGSHTYVMVQ	LKENGPMASD	150
PLCLTYSYLS	HVDLVKDLNS	GLIGALLVCR	EGSLAKEKTQ	TLHKFILLFA	200
VFDEGKSWHS	ETKNSLMQDR	DAASARAWPK	MHTVNGVYNR	SLPGLIGCHR	250
KSVYWHVIGM	GTTPEVHSIF	LEGHTFLVRN	HRQASLEISP	ITFLTAQTLL	300
MDLGQFLFC	HISSHQHDMG	EAYVKVDSQP	EEPOLRMKN	EAEADYDDDL	350
TDSEMDVVR	DDNSPSFIQ	IRSVAKKHPK	TWVHYIAEE	EDWDYAPLV	400
APDDRSYKQ	YLNNGPQRIG	RKYKVRVFM	YDTEFTKTR	AIQHEGSLG	450
PLLYGEVGT	LLIIFKNQAS	RPYNIYPHGI	TDVRLYSRR	LPKGVKHLK	500
FPILPGEIFK	YKWTVTVEDG	PTKSDPRCLT	RYSSVFVME	RDLASGLIGP	550
LLICYKESVD	QRNQIMSDK	RNVILFSVFD	ENRSWYLTEN	IQRFLPNPAG	600
VQLEDEPFQA	SNIMHSINGY	VFDLSQLSVC	LHEVAYWYL	SIGAQTDFLS	650
VFFSGYTFKH	KMYVEDTLTL	FPFSGETVFM	SMENPLWLIL	GCHNSDFRNR	700
GMTALLKVSS	CDKNTGDSYE	DSYEDISAYL	LSKNNIAIEP	SFSQNSRHP	750
TRQKQFNATT	IPENDIEKTD	PWFARHTPMP	KIQNVSSSDL	LMLLRQSPTE	800
HGLSLDLQE	AKYETFSDDP	SPGAIDSNN	LSEMTFRFP	LHSGDMVFT	850
PESGLQLRLN	EKLGTAAATE	LKKLDFKVSS	TNNLISTIP	SDNLAAGTDN	900
TSSLGPSPMP	VHYDSQLDIT	LFGKSSSPLT	ESGGPLSLSE	ENNSDKLLES	950
GLMNSQESSW	GKNVSTESG	RLFKGKRAHG	PALLTKDNAL	FKVSIISLKT	1000
NKTSNNSATN	RKTHIDGPSL	LIENSPSVVQ	NILESDETFK	KVTPLIHDRM	1050
LMDKNATALR	LNHMSNKTTS	SKNMEMVQKQ	KEGPPIPPDA	NPDMSEFFKML	1100
FLPESARIWQ	RTHGKNSLNS	GQGPSKQQLV	SLGPEKSVEG	QNFLSEKNKV	1150
VVGGEFTKD	VGLKEMVFFS	SRNLFNLND	NLHENNTNHN	EKKIQEEIEK	1200
KETLIQENNV	LPQIHTVTGT	KNFMKNLFL	STRQNVESGY	DGAYAPVLQD	1250
FRSLNDSTNR	TKKHTAHFSK	KGEEENLEGL	GNQTKQIVEK	YACTTRISPN	1300
TSQQNFTVTR	SKRALQKQRL	PLEETELEKR	ITVDDTSTQW	SKNMKHLTPS	1350
TLTQIDYNEK	EKGAITQSPL	SDCLTRSHSI	PQANRSLPLI	AKVSSFPSIR	1400
PIYLTRVLFQ	DNSSHLPAAS	YRKKDSGVQE	SSHFLQGAKK	NNLSLAITLT	1450
EMTDQOREVG	SLGTSATNSV	TYKKVENTVL	PKPDLPKTSG	KVELLPKVHI	1500
YQKDLFPFET	SNGSPGHLDL	VEGSLQGTTE	GAIKWNEANR	PGKVFLPRAV	1550
TESSAKTPSK	LLDPLAWDNH	YGTQIPKEEW	KSQEKSPEKT	AFKKKDTILS	1600
LNACSNHAI	AAINEGQNKP	EIEVTWAKQG	RTERLCSQNP	PVLKRHRQR	1648

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

TRTTLQSDQE	EIDYDDTISV	EMKKEDFDIY	DEDENQSPRS	FQKKTRHYFI	1650
AAVERLWDYG	MSSSPHVLNR	RAQSGSVQPF	KRVVFQEFTH	GSFTQPLYRG	1700
ELNEHLGLLG	PYIRAEVEDN	IMVTFRNQAS	RYSPFYSSLI	SYBEDQQRGA	1750
EPRKNVKEPN	ETKTYFWKVQ	HMAFTKDEF	DCKAMAWYSD	VLEKDVHSG	1800
LIGPLLVCHT	NTLNPAHGRQ	VTVQEFLEFF	TIFDETKSNW	FTENMERNCR	1850
APCNIQMEDP	TFKENYRFHA	INGYIMDTLP	GLVMAQDQRI	RWYLLSMGSCN	1900
ENIHSHIFSG	HVFTVRKKEE	YKMLYNLYP	GVFETVEMLP	SKAGIWRVEC	1950
LIGEHLAGCM	STLFLVYSNK	CQTPLMGASG	HRDFQITAS	GOYQWAPKL	2000
ARLHYSGSIN	ANSTKEFFSW	IKVDLLAPMI	IHGIKTQGAR	QKFSLSLYSQ	2050
FIMYSYLDGK	KWQTYRGNST	GTLMVFFGNV	DSSGKHNIF	NPPIIARYIR	2100
LHPTHYSIRS	TLRMELMGCD	LNSCSMPLGM	ESKAISDAQI	TASSYFTNMF	2150
ATWSPSKARL	HLQGRSNANR	PQVNNPKEWL	QVDFQKTMKV	TGVTYQGVKS	2200
LLTSMYVKEF	LISSSQDGHQ	WTLFFQNGKV	KVFQNGQDSF	TPVNVSLDPP	2250
LLTRYLRIRH	QSWVHQIALR	MEVLGCEAQD	LY		2300

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados



* potential pegylated residues / résidus pouvant être pégylés / restos potencialmente pegilados

Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)
Asn-41 Asn-239 Asn-582 Asn-757 Asn-784 Asn-828 Asn-900 Asn-943
Asn-963 Asn-1001 Asn-1005 Asn-1055 Asn-1066 Asn-1185 Asn-1255
Asn-1259 Asn-1282 Asn-1300 Asn-1412 Asn-1442 Asn-1810 Asn-2118

sarolanerum
sarolaner

1-[5'-(5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-
5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-
3'-H-spiro[azetidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-
2-(methanesulfonyl)ethanone

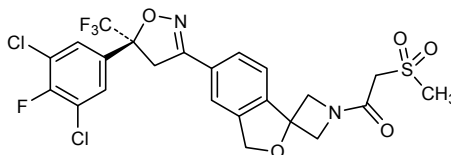
sarolaner

1-[5'-(5S)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophényl)-
5-(trifluorométhyl)-4,5-dihydroisoxazol-3-yl]-
3'-H-spiro[azétidine-3,1'-[2]benzofuran]-1-yl]-
2-(méthanesulfonyl)éthanone

sarolaner

1-{5'-[(5*S*)-5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-3'-*H*-espiro[azetidina-3,1'-[2]benzofuran]-1-il]-2-(metilsulfonyl)etanona

C₂₃H₁₈Cl₂F₄N₂O₅S



savolitinibum

savolitinib

1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)ethyl]-6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyrazine

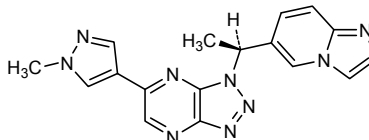
savolitinib

1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)éthyl]-6-(1-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyrazine

savolitinib

1-[(1*S*)-1-(imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)etil]-6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pirazina

C₁₇H₁₅N₉



sebragilinum

sebragiline

N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorophenyl)methoxy]phenyl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acetamide

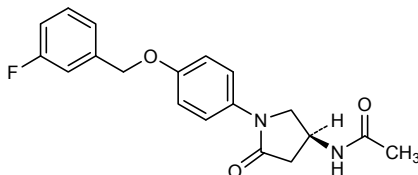
sebragiline

N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorophényl)méthoxy]phényl}-5-oxopyrrolidin-3-yl]acétamide

sebragilina

N-[(3*S*)-1-{4-[(3-fluorofenil)metoxi]fenil}-5-oxopirrolidin-3-il]acetamida

C₁₉H₁₉FN₂O₃

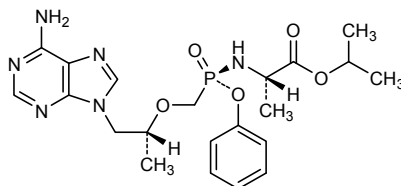


tenofovirum alafenamidum

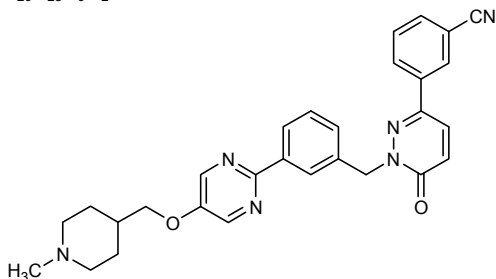
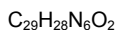
tenofovir alafenamide

propan-2-yl *N*-[(*S*)-({[(2*R*)-1-(6-amino-9*H*-purin-9-yl)propan-2-yl]oxy}methyl)phenoxyphosphinoyl]-L-alaninate

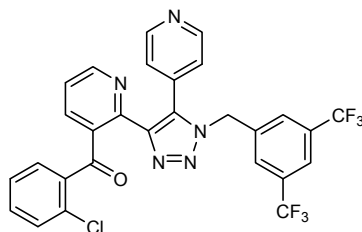
ténofovir alafénamide	<i>N</i> -[<i>(S)</i> -({[(<i>2R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-yl)propan-2-yl]oxy}méthyl)phénoxyphosphinoyl]-L-alaninate de propan-2-yle
tenofovir alafenamida	<i>N</i> -[<i>(S)</i> -({[(<i>2R</i>)-1-(6-amino-9 <i>H</i> -purin-9-il)propan-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de propan-2-ilo



tepotinibum tepotinib	3-{1-[(3-{5-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]pyrimidin-2-yl}phényl)méthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile
tépotinib	3-{1-[(3-{5-[(1-méthylpipéridin-4-yl)méthoxy]pyrimidin-2-yl}phényl)méthyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile
tepotinib	3-{1-[(3-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]pirimidin-2-il}fenil)metil]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}benzonitrilo



tradipitantum tradipitant	{2-[1-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthyl}-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-yl}(2-chlorophényl)méthanone
tradipitant	{2-[1-{[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]méthyl}-5-(pyridin-4-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]pyridin-3-yl}(2-chlorophényl)méthanone
tradipitant	{2-[1-{[3,5-bis(trifluorometil)fenil]metil}-5-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il]piridin-3-il}(2-clorofenil)metanona



transcrocetinum

transcrocetin

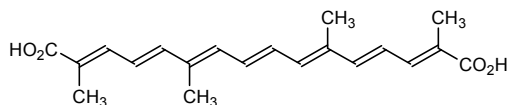
transcrocétine

transcrocetina

all-trans-8,8'-diapocartene-8,8'-dioic acid

acide *tout-trans*-8,8'-diapocarotène-8,8'-dioïque

ácido *todo-trans*-8,8'-diapocaroteno-8,8'-dioico



ulixertinibum

ulixertinib

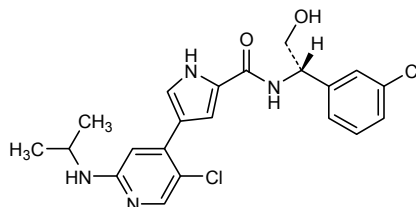
ulixertinib

ulixertinib

4-{5-chloro-2-[(propan-2-yl)amino]pyridin-4-yl}-
N-[(1*S*)-1-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]-1*H*-pyrrole-
2-carboxamide

4-{5-chloro-2-[(propan-2-yl)amino]pyridin-4-yl}-
N-[(1*S*)-1-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]-1*H*-pyrrole-
2-carboxamide

4-{5-cloro-2-[(propan-2-il)amino]piridin-4-il}-
N-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]-1*H*-pirrol-
2-carboxamida



uprosertibum
uprosertib

N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophenyl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

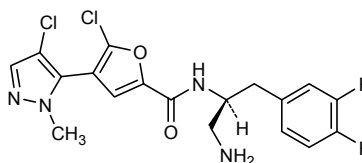
uprosertib

N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorophényl)propan-2-yl]-5-chloro-4-(4-chloro-1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)furan-2-carboxamide

uprosertib

N-[(2*S*)-1-amino-3-(3,4-difluorofenil)propan-2-il]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)furan-2-carboxamida

C₁₈H₁₆Cl₂F₂N₄O₂



vanucizumabum #
vanucizumab

immunoglobulin recombined G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiotensinogen 2, Ang2)]/anti-[*Homo sapiens* VEGFA (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A, VEGF)], humanized monoclonal antibody; gamma1 heavy chain anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (100.00%) -(IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) -IGHG1*01 hinge-CH2-CH3-CHS (hinge 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfide with light chain anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminy-prolyl-glycyl (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -linker seryl-seryl (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1-hinge (CH1 (111'-208') -hinge (1-5) (209'-213'))]; gamma1 heavy chain anti-VEGFA (1-453) [humanized VH (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (76.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (124-221), hinge (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360), T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfide with kappa light chain anti-VEGFA (1'-214') [humanized V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimer (242-232':245-235':365-360')-trisdisulfide

vanucizumab

immunoglobuline recombinée G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoietine 2, Ang2)]/anti-*Homo sapiens* VEGFA (facteur de croissance A de l'endothélium vasculaire, VEGF-A, VEGF)], anticorps monoclonal humanisé;
chaîne lourde gamma1 anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (100.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) - IGHG1*01 charnière-CH2-CH3-CHS (charnière 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfure avec la chaîne légère anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminyl-prolyl-glycyl (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -linker séryl-séryl (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1-charnière (CH1 (111'-208') -charnière (1-5) (209'-213'))];
chaîne lourde gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanisé (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (76.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (124-221), charnière (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360) T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanisé (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dimère (242-232":245-235":365-360")-trisdisulfure

vanucizumab

immunoglobulina recombinada G1-kappa/lambda, anti-[*Homo sapiens* ANGPT2 (angiopoyetina 2, Ang2)]/anti-*Homo sapiens* VEGFA (factor de crecimiento A del endotelio vascular, VEGF-A, VEGF)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma1 anti-ANGPT2 (1-463) [*Homo sapiens* VH (*Homo sapiens* IGHV1-2*02 (100.00%) - (IGHD)-IGHJ3*02) [8.8.22] (1-129) -*Homo sapiens* IGKC*01 R1.4>A (130), T1.3>S (131) (130-236) - IGHG1*01 bisagra-CH2-CH3-CHS (bisagra 6-15 (237-246), CH2 (247-356), CH3 Y5>C (365), T22>S (382), L24>A (384), Y86>V (423) (357-461), CHS (462-463)) (237-463)], (236-213')-disulfuro con la cadena ligera anti-ANGPT2 (1'-213') [glutaminil-prolil-glicil (1'-3') -*Homo sapiens* V-LAMBDA (*Homo sapiens* IGLV3-21*02 (100.00%) -IGLJ1*01) [6.3.11] (4'-108') -conector seril-seril (109'-110') -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH1-bisagra (CH1 (111'-208') -bisagra (1-5) (209'-213'))];
cadena pesada gamma1 anti-VEGFA (1-453) [VH humanizado (*Homo sapiens* IGHV3-23*03 (76.80%) - (IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.16] (1-123) -*Homo sapiens* IGHG1*01 (CH1 (124-221), bisagra (222-236), CH2 (237-346), CH3 S10>C (360) T22>W (372) (347-451), CHS (452-453)) (124-453)], (226-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa anti-VEGFA (1'-214') [V-KAPPA humanizado (*Homo sapiens* IGKV1-16*01 (88.40%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (108'-214')]; dímero (242-232":245-235":365-360")-trisdisulfuro

anti- ANGPT2 Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCASGYTFT GYMHVWRQA PGQGLEWMGW 50
 INPNSGGTNY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSLRLSDD TAVYYCARSP 100
 NPYYYDSSGY YYPGAFDIWG QGTMVTVSSA SVAAPSVFIF PPSDEQLKSG 150
 TASVYVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYLSST 200
 LTLKADYK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGECCKTH TCPPCPAPEL 250
 LGGSPVFLFP PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV 300
 HNAKTKPREE QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK 350
 TISKAKGQPR EPQVCTLPSS RDELTKNQVS LSCAVKGFYP SDIAVEWESN 400
 GQPENNYKTT PPVLDSDGSF FLVSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN 450
 HYTKQKLSLS PGK 463

anti- ANGPT2 Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 QPGLTQPPSV SVAPGQTARI TCGGNNIGSK SVHWYQKQPG QAPVLVYDD 50
 SDRPSGIPER FSGNSNGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHYVFG 100
 TGTKVTVLSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS 150
 WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS 200
 NTKVDKKVEP KSC 213

anti-VEGFA Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
 EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNVWRQA PGKGLEWVGW 50
 INTYTGTEPT AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP 100
 HYYGSSHWTF DVWGQGTLLV VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC 150
 LVKDYFPEPV TVSNMNGALT SGVHTFFPAVL QSSGLYSLSS VYTVFSSSLG 200
 TQTYICNVNH KPNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK 350
 PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE 300
 QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR 350
 EPQVYTLPPC RDELTKNQVS LWCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT 400
 PPVLDSDGSF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTKQKLSLS 450
 PGK 463

anti-VEGFA Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 DIQMTQSPSS LSAASVGRVT ITCSASQDIS NYLNVWYQKPK GKAPKVLIIYF 50
 TSSLHSGVPS RFGSGSGGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ 100
 GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWVK 150
 DNALQSGNSQ ESFVTEQDSK STYLSLSTLT LSKADYKHK VYACEVTHQG 200
 LSSPVTKSFN RGEK 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104) 22-96 156-216 277-337 383-441
 22"-96" 150"-206" 267"-327" 373"-431"
 Intra-L (C23-C104) 22'-87' 137'-193'
 23'''-88''' 134'''-194'''
 Inter-H-L 236-213' 226"-214"
 Inter-H-H 242-232" 245-235" 365-360"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
 H CH2 N84.4:
 313, 303"

varlilumabum # varlilumab

immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, tumor necrosis factor receptor superfamily member 7)], *Homo sapiens* monoclonal antibody; gamma1 heavy chain (1-452)[*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), hinge (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glycyl-seryl-seryl (450-452)], (222-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimer (228-228":231-231")-bisdisulfide

varlilumab

immunoglobuline G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, membre 7 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal; chaîne lourde gamma1 (1-452)[*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), charnière (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glycyl-séryl-séryl (450-452)], (222-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dimère (228-228":231-231")-bisdisulfure

varililumab

inmunoglobulina G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* anti-CD27 (TNFRSF7, miembro 7 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral)] anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*;
cadena pesada gamma1 (1-452) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-33*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.12] (1-119) -IGHG1*01 (CH1 (120-217), bisagra (218-232), CH2 (233-342), CH3 (343-447), CHS (448-449) (120-449) -glicil-seril-seril (450-452)], (222-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1D-16*01 (97.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01 (108'-214')]; dímero (228-228":231-231")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
QVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYDMHWVRQA PGKGLEWVAV 50
IWYDGSNKYY ADSVKGRFTI SRDMSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGS 100
GNWGGFDYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFLP APSKSTSGG TAALGCLVKD 150
YFPEPVTYSW NSGALTSGVH TFPAPLVQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY 200
ICNVNKKPSN TKVDKKVEPK SCDKHTCTPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK 250
DTLMISRTP ETCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS 300
TYRVVSVLT V LQDNLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV 350
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFPYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL 400
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGKG 450
S S 452

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
DIQMTQSPFSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS RFLAWYQQRP EKAPKSLIYA 50
ASSLQSGVFS RFGSGSGSTD FTLTISLQFP EDFATYYCQQ YNTYPRFPGQ 100
GTQVLEKRTV AAPSVEIIPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNEY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSLTLT LSKADYEKKH VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSPN RGE C 214

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 146-202 263-323 369-427
22"-96" 146"-202" 263"-323" 369"-427"
Intra-L (C23-C104) 23"-88" 134"-194"
23"-88" 134"-194"
Inter-H-L (h 5-CL 126) 222-214' 222"-214"
Inter-H-H (h 11, h 14) 228-228" 231-231"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4:
299, 299"

velpatasvirum
velpatasvir

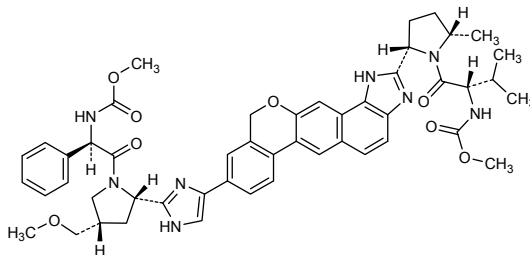
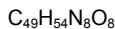
methlyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl)-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate

velpatasvir

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-2-phénylacétyl)-4-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-méthylpyrrolidin-1-yl]-3-méthyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate de méthyle

velpatasvir

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(metoxicarbonil)amino]-2-fenilacetil)-4-(metoximetil)pirrolidin-2-il]-1H-imidazol-4-il]-1,11-dihidro[2]benzopirano[4',3':6,7]nafto[1,2-d]imidazol-2-il)-5-metilpirrolidin-1-il]-3-metil-1-oxobutan-2-il}carbamato de metilo



venetoclaxum
venetoclax

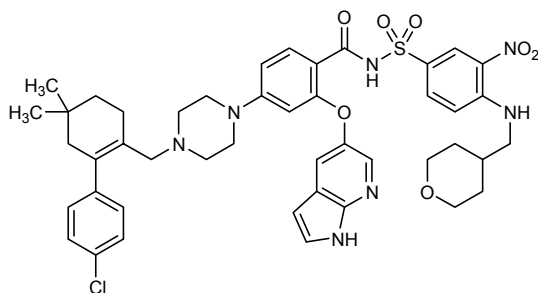
4-(4-{[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl}piperazin-1-yl)-N-[(3-nitro-4-{[(oxan-4-yl)methyl]amino}phenyl)sulfonyl]-2-[(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide

vénétoclax

4-(4-{[2-(4-chlorophényl)-4,4-diméthylcyclohex-1-én-1-yl]méthyl}pipérazin-1-yl)-*N*-[(3-nitro-4-{[(oxan-4-yl)méthyl]amino}phényl)sulfonyl]-2-[(1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl)oxy]benzamide

venetoclax

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-{[(oxan-4-il)metil]amino}fenil)sulfonyl]-2-[(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)oxil]benzamida



verinuradum
verinurad

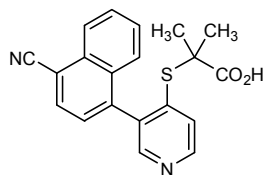
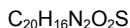
2-[(3-(4-cyanonaphthalen-1-yl)pyridin-4-yl)sulfonyl]-2-methylpropanoic acid

vérinurad

acide 2-[(3-(4-cyanonaphtalén-1-yl)pyridin-4-yl)sulfonyl]-2-méthylpropanoïque

verinurad

ácido 2-[(3-(4-cianonaftalen-1-il)piridin-4-il)sulfanil]-2-metilpropanoico



vonapanitasum
vonapanitase

recombinant DNA derived type I pancreatic elastase, produced in *Pichia pastoris*: [26-tryptophan(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]mature human CELA1 (chymotrypsin-like elastase family member 1, pancreatic elastase 1, elastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylated

vonapanitase

élastase pancréatique de type I, produite à partir d'ADN recombinant, produite par *Pichia pastoris*: [26-tryptophane(Arg>Trp),202-leucine(Val>Leu),225-arginine(Gln>Arg)]CELA1 humaine à maturité (membre 1 de la famille des élastases analogues de la chymotrypsine, élastase 1 pancréatique, élastase 1, EC 3.4.21.36) non-glycosylée

vonapanitasa

elastasa pancreática de tipo I, producida a partir de ADN recombinante, producida por *Pichia pastoris*: [26-triptófano(Arg>Trp),202-leucina(Val>Leu),225-arginina(Gln>Arg)]CELA1 humana madura (miembro 1 de la familia de elastasas análogas a la quimotripsina, elastasa 1 pancreática, elastasa 1, EC 3.4.21.36) no glicosilada

Sequence / Séquence / Secuencia
VVGTEAGRN SWPSQISLQY RSGGSWYHTC GGTILRQNWV MTAACHVDYQ 50
KTRFVVAGDH NLSQNDGTEQ YVSVQKIVVH PYWNSDNVAA GYDIALRLA 100
QSVTLNSYVQ LGVLPQEGAI LANNSPCYIT GWGKTKTNGQ LAQTLQAYL 150
PSVDYAICSS SSYWGSTVKN TMVCGAGDGV RSGCQDSDGG PLHCLVNGKY 200
SLHGVTSFVS SRGCNVSRRP TVFTRVSAYI SWINNVIASN 240

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
30-46 127-194 158-174 184-214

vorhyaluronidasum alfa #
vorhyaluronidase alfa

human hyaluronidase PH-20 (hyaluronoglucosaminidase PH-20, sperm adhesion molecule 1, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-peptide (mature-(1-447)-peptide), produced in Chinese hamster ovary (CHO) DG44dhfr-cells, glycoform alfa

vorhyaluronidase alfa

hyaluronidase PH-20 humaine (hyaluronoglucosaminidase PH-20, molécule adhésive 1 du sperme, EC 3.2.1.35) précurseur-(36-482)-peptide (à maturité-(1-447)-peptide), produite par des cellules ovariennes de hamster chinois DG44dhfr-, forme glycosylée alfa

vorhialuronidasa alfa

hialuronidasa PH-20 humana (hialuronoglucosaminidasa PH-20, molécula de adhesión 1 de esperma, EC 3.2.1.35) precursor-(36-482)-péptido (maduro-(1-447)-péptido), producida por células ováricas de hamster chino DG44dhfr-, forma glicosilada alfa

C₂₃₂₇H₃₅₅₃N₅₈₉O₆₆₇S₂₀ (protein)

Sequence / Séquence / Secuencia

LNFRAPPVIP NVFFLAWNA PSEFCLGKFD EPLDMSLFSF IGSPRINATG 50
QGVTFYVDR LGYYFYIDSI TGVTVNGGIP QKISLQDHL D KAKKDITFFYM 100
PVDNLGMAVI DWEEWRPTWA RNWPKDVYK NRSIELVQQQ NVQLSLTEAT 150
EKAKQEFKA GKDFLVEIK LGKLLRPNHL WGYLFPDCY NHHYKPGYN 200
GSCFNVEIKR NDDLSWLWNE STALYPSIYL NTQQSPVAAT LYVRNRVREA 250
IRVSKIPDAK SPLPVFAYTR IVFTDQVLKF LSQDELVYTF GETVALGASG 300
IVIWGTLSIM RSMKSCLLLD NYMETILNPY IINVTLAAM CSQVLCQEQG 350
VCIRKNWNSS DYHLNPDNF AIQLEKGGKF TVRGKPTLED LEQFSEKFCY 400
SCYSTLSCKE KADVKTDAV DVCIADGVCI DAFLKPPMET EEPQIFY 447

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
25-316 189-203 341-352 346-400 402-408 423-429

Glycosylation sites (N, T) / Sites de glycosylation (N, T) / Posiciones de glicosilación (N, T)
Asn-47 Asn-131 Asn-200 Asn-219 Asn-333 Asn-358 Thr-440

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 57
Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 57
Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 57
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007)

p. 60 **beroctocogum alfa #**

beroctocog alfa *replace the description by the following one*
béroctocog alfa *remplacer la description par la suivante*
beroctocog alfa *sustitúyase la descripción por la siguiente*

human blood-coagulation factor VIII-(1-741)-peptide complex with human blood-coagulation factor VIII-(1649-2332)-peptide

combinaison du facteur VIII de coagulation humain-(1-741)-peptide avec le facteur VIII de coagulation humain-(1649-2332)-peptide

combinación del factor VIII de coagulación humano-(1-741)-péptido con el factor VIII de coagulación humano-(1649-2332)-péptido

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 59**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 59****Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 59**

(WHO Drug Information, Vol. 22, No. 1, 2008)

p. 74 & berotocogum alfa #

75 berotocog alfa *replace the structure by the following one*
 béroctocog alfa *remplacer la structure par la suivante*
 berotocog alfa *sustitúyase la estructura por la siguiente*

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

ATRRYYLGAV ELSWDYMQSD LGELPVDARF PPRVPSFPP NTSVVYKTL 50
 FVEFTDHLFN IAKPRPPWMS LLGPTIAQEV YDTVITLKN MASHPVSLHA 100
 VGVSYWKASE GAEDDDQTSQ REKEDDKVFP GGSHTYVWQV LKENGPMASD 150
 PLCLTYSYLS HVDLVKDLNS GLIGALLVCR EGSIAKEKTQ TLHKFILLFA 200
 VFDEGKSWHS ETKNSLMQDR DAASARAWPK MHTVNGYVNR SLPLGICHR 250
 KSVYVHWIGM GTTPEVHSIF LEGHTFLVRN HRQASLEISP ITFLTAQTLL 300
 MDLGQFLLCF HISSHQHDMG EAYVKVDSQP EEPQLRMKN EEAEDVDDDL 350
 TDSEMDVVRF DDDNPSFSIQ IRSAKKHPK TWVHYIAAE EDWDYAPLVL 400
 APDRSIVKSO YLNNGPRIG RKYKVRVMA YDTEFTKTR AIQHSGLIG 450
 PLYLGEVGD TLLIIFKNQAS RPYNIYPHGI TDVRLPYSR LPKGVKHLKD 500
 FPLPGEIFK YKWTVTVEDG PTKSDPRCLT RYSSFVNME RDLASGLIGP 550
 LLLCYKESVD QRGNQIMSDK RNVILFSVFD ENRSWYLTEN IQRFLPNPAG 600
 VQLEDPEFQA SNIMHSINGY VFDSLQLSVC LHEVAYWYIL SIGAQTFDLS 650
 VFFSGYTFKH KMYVEDTLTL FFFSGETVFM SMENPGLWIL GCHNSDFRNR 700
 GMTALLKVSS CDKNTGDY~~YE~~ DS~~YE~~DISAYL LSKNNAIEPR S 741

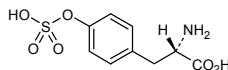
Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

TRTTLQSDQE EIDYDDTISV EMKKEDFDI~~Y~~ DEDENQSPRS FQKKTRHYFI 1650
 AAVERLWDYG MSSSPHVLNR RAQSGSVQPF KKVVFQFTD GSFTQPLYRG 1750
 ELNEHLGLLG PYIRAEVEDN IMVTFRNQAS RPYSFYSSLI SYEEDQRQGA 1800
 EPRKNFVKPN ETKTYFWKVQ HHMAPTKDEF DCKAWAYFSD VDLEKDVHSG 1850
 LIGPLLVCHT NTLNPAHGRQ VTVQEFALFF TIFDETQSWY FTENMERNCR 1900
 APCNIQMEDP TFKENYRFHA INGYIMDTLP GLVMAQDQRI RWYLLSMGNS 1950
 ENTHIHFSG HVFTVRKKEE YKMALYNLYP GVFTVEMLP SKAGIWRVEC 2000
 LIGELHAGM STLFLVYSNK CQTPGLMASG HIRDFQITAS GQYQWAPKL 2050
 ARLHYSGSIN AWSTKEPFSW IKVDLLAPMI IHGKIQGAR QKFSSLYISQ 2100
 FIIMYSLDGK KWQTYRGNST GTLMVFFGNV DSSGIKHNIF NPPIIARYIR 2150
 LHPTHYSIRS TLRMELMGCD LNSCSMPLGM ESKAISDAQI TASSYFTNMF 2200
 ATWSPSKARL HLQGRSNAWR PQVNNPKEWL QVDFQKTMKV TGVTTQGVKS 2250
 LLTSMYVKEF LISSSQDGHQ WTLFFQNGKV KVFQGNQDSF TFPVNSLDDP 2300
 LLTRYLRIPH QSWVHQIALR MEVLGCEAQD LY 2332

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
 153-179 248-329 528-554 630-711 1832-1858 1899-1903 2021-2169 2174-2326

Modified residues / Résidus modifiés / Restos modificados

Y
 346-718-719-723-1664-1680
 O-sulfoTyr



Glycosylation sites (N) / Sites de glycosylation (N) / Posiciones de glicosilación (N)

Asn-41 Asn-239 Asn-1810 Asn-2118

delete/supprimer/suprimase

C3821H5813N1003O1139S35 + C3547H5400N956O1033S35

Recommended International Non Proprietary Names (Rec. INN): List 71**Dénominations communes internationales proposées (DCI Rec.): Liste 71****Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (DCI Rec.): Lista 71**

(WHO Drug Information, Vol. 28, No. 1, 2014)

p. 96 ombitasvirum

ombitasvir

ombitasvir

ombitasvir

replace the chemical name by the following one

remplacer le nom chimique par le suivant

sustitúyase el nombre químico por el siguiente

dimethyl N,N'-([[(2S,5S)-1-(4-*tert*-butylphenyl)pyrrolidine-2,5-diyl]bis{4,1-phenyleneazanediy]carbonyl}[(2S)-pyrrolidine-2,1-diyl]][(2S)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl])biscarbamate

N,N'-([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butylphényl)pyrrolidine-2,5-diyl]bis{4,1-phénylèneazanediylicarbonyl[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-méthyl-1-oxobutane-1,2-diyl]})biscarbamate de diméthyle

N,N'-([(2*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{4,1-fenilenoazanodilcarbonil[(2*S*)-pirrolidina-2,1-diil][(2*S*)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]})biscarbamato de dimetilo

p. 98
& 99

paclitaxelum trevatidum

paclitaxel trevatide
paclitaxel trévatide
paclitaxel trevatida

replace the chemical name by the following one
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

short modified fragment of human amyloid beta A4 protein covalently linked to three molecules of paclitaxel through succinyl linkers:

N^{2.1},*N*^{6.10},*N*^{6.15}-tris(4-([(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-{[4,10β-bis(acetyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-epoxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13α-yl]oxy}-3-oxo-1-phenylpropan-2-yl]oxy)-4-oxobutanoyl) ([318-L-threonine(P>T1),324-L-serine(C>S7),325-L-arginine(G>R8),327-L-lysine(N>K10),332-L-lysine(D>K15)] human amyloid beta A4 protein precursor-(318-336)-peptide)

fragment court et modifié de la protéine bêta A4 amyloïde humaine lié de façon covalente à trois molécules de paclitaxel par autant de succinyles :

N^{2.1},*N*^{6.10},*N*^{6.15}-tris(4-([(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-{[4,10β-bis(acétyloxy)-2α-(benzoyloxy)-5β,20-époxy-1,7β-dihydroxy-9-oxotax-11-en-13α-yl]oxy}-3-oxo-1-phénylpropan-2-yl]oxy)-4-oxobutanoyl) ([318-L-thréonine(P>T1),324-L-sérine(C>S7),325-L-arginine(G>R8),327-L-lysine(N>K10),332-L-lysine(D>K15)] précurseur de la protéine amyloïde bêta A4 humaine-(318-336)-peptide)

fragmento corto y modificado de la proteína beta A4 amiloide humana unido covalentemente a tres moléculas de paclitaxel mediante succinilos :

N^{2.1},*N*^{6.10},*N*^{6.15}-tris(4-([(1*S*,2*R*)-1-benzamido-3-{[4,10β-bis(acetiloxi)-2α-(benzoiloxi)-5β,20-epoxi-1,7β-dihidroxi-9-oxotax-11-en-13α-il]oxi}-3-oxo-1-fenilpropan-2-il]oxi)-4-oxobutanoyl) ([318-L-treonina(P>T1),324-L-serina(C>S7),325-L-arginina(G>R8),327-L-lisina(N>K10),332-L-lisina(D>K15)] precursor de la proteína amiloide beta A4 humana-(318-336)-péptido

p. 115

vedroprevirum

vedroprevir
védroprévir
vedroprevir

replace the chemical name by the following one
remplacer le nom chimique par le suivant
sustitúyase el nombre químico por el siguiente

(1*R*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy]carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-2-[2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl)oxy]pyrrolidine-2-carboxamido)-2-ethylcyclopropane-1-carboxylic acid

acide (1*R*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]oxy}carbonyl)amino]-3,3-diméthylbutanoyl]-4-[(8-chloro-7-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]-2-[2-[(propan-2-yl)amino]-1,3-thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl]oxy]pyrrolidine-2-carboxamido)-2-éthylcyclopropane-1-carboxylique

ácido (1*R*,2*R*)-1-[(2*S*,4*R*)-1-[(2*S*)-2-[[[(1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il]oxi}carbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-[(8-cloro-7-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-2-[2-[(propan-2-il)amino]-1,3-tiazol-4-il]quinolin-4-il]oxi]pirrolidina-2-carboxamido)-2-etilciclopropano-1-carboxílico

Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

* http://www.who.int/entity/medicines/services/inn/Radical_Book_2012.pdf

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

ジョイクル関節注 30mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

生化学工業株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-(2-{2-[(2,6-ジクロロフェニル)アミノ]フェニル}アセチルオキシ)エタンアミンで部分的にアミド化されたヒアルロン酸ナトリウム (別名 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム) 及びその製剤																																																							
構造式	[(C ₃₀ H ₃₅ Cl ₂ N ₃ O ₁₂) _a (C ₁₄ H ₂₀ NNaO ₁₁) _b] _n																																																							
効能・効果	変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）																																																							
用法・用量	通常、成人 1 回 1 シリンジ（ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムとして 1 回 30 mg）を 4 週間ごとに関節腔内に投与する。																																																							
劇薬等の指定																																																								
市販名及び有効成分・分量	原体：ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 製剤：ジョイクル関節注 30mg（1 シリンジ（3.0 mL）中にジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム 30 mg を含有する。）																																																							
毒性	ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（原体） 急性 <table><thead><tr><th>動物種</th><th></th><th>投与経路</th><th colspan="4">概略の致死量（mg/kg）</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>静脈</td><td colspan="4">>10</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>♂♀</td><td>静脈</td><td colspan="4">>5</td></tr></tbody></table> 亜急性 <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与液</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>静脈</td><td>原体 PBS 溶液</td><td>1, 3, 10 mg/kg/日</td><td>1 mg/kg/日</td><td>投与直後に一過性のよろめき歩行^a。</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>膝関節腔</td><td>原体 PBS 溶液</td><td>1, 2, 6 mg/kg/週</td><td><1 mg/kg/週</td><td>膝関節滑膜及び下腿部の水腫及び線維化^a。</td></tr><tr><td>イヌ</td><td>13 週</td><td>膝関節腔</td><td>原体 PBS 溶液</td><td>2, 6 mg/kg/4 週 6 mg/kg/週</td><td><2 mg/kg/4 週</td><td>膝関節滑膜の水腫及びフィブリン様物質を伴う炎症^a。</td></tr></tbody></table> PBS リン酸緩衝塩化ナトリウム液 a 粘弾性の高い原体 PBS 溶液の物性に起因する変化と考えられる。							動物種		投与経路	概略の致死量（mg/kg）				ラット	♂♀	静脈	>10				イヌ	♂♀	静脈	>5				動物種	投与期間	投与経路	投与液	投与量	無毒性量	主な所見	ラット	4 週	静脈	原体 PBS 溶液	1, 3, 10 mg/kg/日	1 mg/kg/日	投与直後に一過性のよろめき歩行 ^a 。	イヌ	4 週	膝関節腔	原体 PBS 溶液	1, 2, 6 mg/kg/週	<1 mg/kg/週	膝関節滑膜及び下腿部の水腫及び線維化 ^a 。	イヌ	13 週	膝関節腔	原体 PBS 溶液	2, 6 mg/kg/4 週 6 mg/kg/週	<2 mg/kg/4 週	膝関節滑膜の水腫及びフィブリン様物質を伴う炎症 ^a 。
動物種		投与経路	概略の致死量（mg/kg）																																																					
ラット	♂♀	静脈	>10																																																					
イヌ	♂♀	静脈	>5																																																					
動物種	投与期間	投与経路	投与液	投与量	無毒性量	主な所見																																																		
ラット	4 週	静脈	原体 PBS 溶液	1, 3, 10 mg/kg/日	1 mg/kg/日	投与直後に一過性のよろめき歩行 ^a 。																																																		
イヌ	4 週	膝関節腔	原体 PBS 溶液	1, 2, 6 mg/kg/週	<1 mg/kg/週	膝関節滑膜及び下腿部の水腫及び線維化 ^a 。																																																		
イヌ	13 週	膝関節腔	原体 PBS 溶液	2, 6 mg/kg/4 週 6 mg/kg/週	<2 mg/kg/4 週	膝関節滑膜の水腫及びフィブリン様物質を伴う炎症 ^a 。																																																		

	慢性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与液</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ラット</td><td>26 週</td><td>静脈</td><td>原体 PBS 溶液</td><td>0.3, 1, 3 mg/kg/日</td><td>3 mg/kg/日</td><td>本剤に起因する毒性変化なし。</td></tr></table> ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（製剤） 慢性 <table><tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与液</td><td>投与量</td><td>無毒性量</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>カニクイザル</td><td>53 週</td><td>膝関節腔</td><td>製剤</td><td>0.4, 1.2, 4 mg/kg/4 週</td><td>4 mg/kg/4 週</td><td>本剤に起因する毒性変化なし。</td></tr></table>							動物種	投与期間	投与経路	投与液	投与量	無毒性量	主な所見	ラット	26 週	静脈	原体 PBS 溶液	0.3, 1, 3 mg/kg/日	3 mg/kg/日	本剤に起因する毒性変化なし。	動物種	投与期間	投与経路	投与液	投与量	無毒性量	主な所見	カニクイザル	53 週	膝関節腔	製剤	0.4, 1.2, 4 mg/kg/4 週	4 mg/kg/4 週	本剤に起因する毒性変化なし。
動物種	投与期間	投与経路	投与液	投与量	無毒性量	主な所見																													
ラット	26 週	静脈	原体 PBS 溶液	0.3, 1, 3 mg/kg/日	3 mg/kg/日	本剤に起因する毒性変化なし。																													
動物種	投与期間	投与経路	投与液	投与量	無毒性量	主な所見																													
カニクイザル	53 週	膝関節腔	製剤	0.4, 1.2, 4 mg/kg/4 週	4 mg/kg/4 週	本剤に起因する毒性変化なし。																													
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：30/532 例（5.6%） <table><tr><td>副作用の種類</td><td colspan="2">例数</td></tr><tr><td>注射部位関節痛</td><td>17 例</td><td>（3.2%）</td></tr><tr><td>倦怠感</td><td>3 例</td><td>（0.6%）</td></tr><tr><td>動悸</td><td>2 例</td><td>（0.4%）</td></tr><tr><td>アナフィラキシー反応</td><td>1 例</td><td>（0.2%）</td></tr><tr><td>アナフィラキシーショック</td><td>1 例</td><td>（0.2%）</td></tr><tr><td>肝機能検査異常</td><td>1 例</td><td>（0.2%）</td></tr><tr><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例</td><td>（0.2%） 等</td></tr></table>							副作用の種類	例数		注射部位関節痛	17 例	（3.2%）	倦怠感	3 例	（0.6%）	動悸	2 例	（0.4%）	アナフィラキシー反応	1 例	（0.2%）	アナフィラキシーショック	1 例	（0.2%）	肝機能検査異常	1 例	（0.2%）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 例	（0.2%） 等				
副作用の種類	例数																																		
注射部位関節痛	17 例	（3.2%）																																	
倦怠感	3 例	（0.6%）																																	
動悸	2 例	（0.4%）																																	
アナフィラキシー反応	1 例	（0.2%）																																	
アナフィラキシーショック	1 例	（0.2%）																																	
肝機能検査異常	1 例	（0.2%）																																	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 例	（0.2%） 等																																	
会社	生化学工業株式会社 原体：製造、製剤：製造																																		

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	名称	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	製造業者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	製剤開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	—	—	—	—	評価資料

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3	安定性データ	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A その他							
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.3	添加剤	—	—	—	—	—	評価資料

第3部(モジュール3) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
3.3 参考文献							
3.3-1	国立感染症研究所病原体等安全管理規程	—	—	—	—	—	—
3.3-2	Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control.	Teasdale A, Elder D, Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I.	—	—	—	Org. Process Res. Dev. 2013;17: 221-230.	—
3.3-3	第十七改正日本薬局方解説書	—	—	—	—	—	—
3.3-4	医薬品添加物事典2016	日本医薬品添加剤協会 編集.	—	—	—	東京: 日本医薬品添加剤協会; 2016	—
3.3-5	A Photochemical Study of Diclofenac and Its Major Transformation Products.	Eriksson J, Svanfelt J, Kronberg L.	—	—	—	Photochem. Photobiol. 2010;86:528-532.	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1-1	SI-613のヒトCOX-2酵素阻害活性の評価	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-2	ヒト軟骨培養細胞を用いたMMPs産生に対するSI-613の作用	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-3	ヒト滑膜細胞の高分子量ヒアルロン酸産生に対するSI-613の作用	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-4	ヒト滑膜細胞のHASおよびHYALmRNA発現に対するSI-613の作用	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-5	ラット硝酸銀惹起関節疼痛モデルに対するSI-613の作用(用量反応)	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-6	ラット硝酸銀惹起関節疼痛モデルに対するSI-613の作用(他剤比較)	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-7	ラットコラーゲン関節炎モデルに対するSI-613の作用(用量反応)	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-8	ラットコラーゲン関節炎モデルに対するSI-613の作用(他剤比較)	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-9	ウサギ抗原惹起関節炎モデルに対するSI-613の作用	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.1-10	ウサギ抗原惹起関節炎モデルに対するSI-613の作用(他剤比較)	生化学工業株式会社	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.1.3-1	SI-613の安全性薬理試験—hERG電流に対する影響—	●●●●●●●●●●	20●●年●●月●●日 - 20●●年●●月●●日	●●●●●●●●●●	国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1-1	ラット血漿中SI-613濃度測定法バリデーション試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-2	ラット血漿中SI-613の長期保存安定性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-3	白色ウサギ血漿中SI-613濃度測定法バリデーション試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-4	白色ウサギ血漿中SI-613の長期保存安定性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-5	イヌ血漿中SI-613濃度測定法バリデーション試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-6	イヌ血漿中SI-613の長期保存安定性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-7	Validation of a Method for the Determination of SI-613 in Monkey Plasma	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-8	Long-term Stability Study of SI-613 in Monkey Plasma	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-9	ラット血漿中Diclofenac及びDiclofenac-lactam濃度測定法バリデーション試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-10	ラット血漿中Diclofenac及びDiclofenac-lactamの長期保存安定性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-11	白色ウサギ血漿中Diclofenac及びDiclofenac-lactam濃度測定法バリデーション試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.1-12	白色ウサギ血漿中diclofenac及びdiclofenac-lactamの長期保存安定性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2.1-13	ウサギ関節洗浄液中diclofenac濃度測定法バリ デーション試験		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-14	ウサギ関節洗浄液中diclofenacの長期保存安定 性試験		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-15	ウサギ滑膜組織中diclofenac濃度測定法バリデ ーション試験		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-16	ウサギ滑膜組織中diclofenacの長期保存安定性 試験		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-17	イヌ血漿中Diclofenac及びDiclofenac-lactam濃度 測定法バリデーション試験		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-18	イヌ血漿中Diclofenac及びDiclofenac-lactamの長 期保存安定性試験		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-19	Validation of a Method for the Determination of Diclofenac and Diclofenac-lactam in Monkey Plasma		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-20	Long-term Stability Study of Diclofenac and Diclofenac-lactam in Monkey Plasma		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-21	Validation of a Method for the Determination of DF-HA4mer in Rat Plasma		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-22	Long-term Stability Study of DF-HA4mer in Rat Plasma		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-23	Validation of a Method for the Determination of DF-HA4mer in Monkey Plasma		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料
4.2.2.1-24	Long-term Stability Study of DF-HA4mer in Monkey Plasma		20 年 月 日 - 20 年 月 日		国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2.2-1	ラットにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の血漿中放射能濃度及び血球移行率測定	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.2-2	Blood Concentration and Blood Cell Distribution after a Single Intravenous Administration of [benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613 to Rats	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.3-1	ラットにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の定量全身オートラジオグラフィ	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.3-2	Quantitative Whole-body Autoradiography after a Single Intravenous Administration of [benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613 to Rats	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.3-3	ウサギにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の膝組織内放射能濃度測定	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.3-4	Feto-placental Transfer in Rats after a Single Intra-articular Administration of [benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.4-1	ラットにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の血漿、尿及び胆汁中代謝物分析	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.4-2	Metabolite Analysis in Plasma and Urine after a Single Intravenous Administration of [benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613 to Rats	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.2.4-3	ウサギにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の関節液及び滑膜組織中代謝物分析	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.2.5-1	ラットにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の尿糞呼気排泄率及び体内残存率測定	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.5-2	Excretion in Urine, Feces, and Expired Air and Residual Radioactivity in Body after a Single Intravenous Administration of [benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613 to Rats	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.5-3	ラットにおける[benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613単回膝関節腔内投与時の胆汁排泄率測定	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.5-4	Excretion in Milk after a Single Intra-articular Administration of [benzene ring-U- ¹⁴ C]SI-613 to Rats	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.6-1	Enzyme Inhibition Study of SI-613 and DF-HA4 for Cytochrome P450 Isoforms with Human Liver Microsomes	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.2.7-1	ウサギ抗原惹起関節炎モデルを用いたSI-613膝関節腔内投与時の局所動態(SI-613と他剤の比較試験)	生化学工業株式会社	20██年██月██日- 20██年██月██日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.2.7-2	ウサギ抗原惹起関節炎モデルを用いたSI-613膝関節腔内投与時の局所動態(膝組織中ジクロフェナクの長期残留性確認試験)	生化学工業株式会社	20██年██月██日- 20██年██月██日	生化学工業株式会社 中央研究所	国内	—	評価資料
4.2.2.7-3	Determination of DF-HA4mer in Rat Plasma after Single and Repeated Intravenous Administration of SI-613	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1-1	SI-613のラットにおける単回静脈内投与毒性試験	██████████	20██年██月██日- 20██年██月██日	██████████ ██████████ ██████████	国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.1-2	SI-613のイヌにおける単回静脈内投与毒性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-1	SI-613製剤のサルにおける53週間反復関節腔内投与毒性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-2	SI-613のイヌにおける4週間反復関節腔内投与毒性試験及び4週間回復性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-3	SI-613のイヌにおける1週間間隔(13回投与)又は4週間間隔(4回投与)関節腔内投与毒性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-4	SI-613のラットにおける4週間反復静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.2-5	SI-613のラットにおける26週間反復静脈内投与毒性試験及び13週間回復性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.3.1-1	SI-613の細菌を用いた復帰突然変異試験	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	SI-613のほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.3.2-1	SI-613のラットにおける静脈内投与による小核試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.5.1-1	SI-613のラットにおける静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.5.2-1	SI-613のラットにおける静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.5.2-2	SI-613のウサギにおける静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.5.3-1	SI-613のラットにおける静脈内投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.6-1	SI-613製剤のサルにおける13週間反復関節腔内投与局所刺激性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.6-2	SI-613製剤のウサギにおける単回関節腔内投与局所刺激性試験(14日間観察)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.6-3	SI-613製剤のウサギにおける単回関節腔内投与局所刺激性試験(18ヵ月観察)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7.5-1	Diclofenac-lactamの細菌を用いた復帰突然変異試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7.5-2	Diclofenac-lactamのほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7.5-3	Diclofenac-lactamのラットにおける皮下投与による小核試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料
4.2.3.7.6-1	医薬品中不純物12物質のin silico変異原性評価	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	参考資料
4.2.3.7.7-1	SI-613のin vitro 3T3 NRU光毒性試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日- 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.2.3.7.7-2	SI-613製剤のV79細胞における細胞毒性試験	██████████ ████	20██年██月██日－ 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料
4.2.3.7.7-3	サル、イヌ、ウサギ及びラット膝関節のエックス線画像を用いたヒト膝関節サイズとの比較検討試験	██████████	20██年██月██日－ 20██年██月██日	██████████	国内	—	参考資料
4.3 参考文献							
4.3-1	Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review.	Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, et al.	—	—	—	Med J Aust. 2006;185:501-506.	—
4.3-2	Cartilage metabolism in osteoarthritis and the influence of viscosupplementation and steroid: a review.	Tehranzadeh J, Booya F, Root J.	—	—	—	Acta Radiol. 2005;46:288-296.	—
4.3-3	添付文書:アルツディスポ®関節注25mg, 第17版. 2016年7月改訂.	—	—	—	—	—	—
4.3-4	「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について	—	—	—	—	薬食審査発0219 第4号、平成22年 2月19日	—
4.3-5	医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて	—	—	—	—	薬食審査発0920 第2号、平成24年 9月20日	—
4.3-6	医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて	—	—	—	—	医薬審第1604 号、平成11年11 月1日	—
4.3-7	トキシコキネティクス(毒性試験における全身暴露の評価)に関するガイダンスについて	—	—	—	—	薬審第443号、平 成8年7月2日	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-8	単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について	—	—	—	—	薬新薬第88号、 平成5年8月10日	—
4.3-9	反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について	—	—	—	—	医薬審第655号、 平成11年4月5日	—
4.3-10	医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について 医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について	—	—	—	—	薬審第316号、平成9年4月14日 医薬審 第1834号、平成12年12月27日	—
4.3-11	安全性薬理試験ガイドラインについて	—	—	—	—	医薬審発第902号、平成13年6月21日	—
4.3-12	ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価について	—	—	—	—	薬食審査発1023第4号、平成21年10月23日	—
4.3-13	医薬品の光安全性評価ガイドラインについて	—	—	—	—	薬食審査発0521第1号、平成26年5月21日	—
4.3-14	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて	—	—	—	—	薬生審査発1110第3号、平成27年11月10日	—
4.3-15	新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について	—	—	—	—	医薬審発第1216001号、平成14年12月16日	—
4.3-16	新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について	—	—	—	—	医薬審発第0624001号、平成15年6月24日	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-17	Inhibition of interleukin-1 β -stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage.	Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, Hiramitsu T, Nakamura T.	—	—	—	Arthritis Rheum. 2004;50:516-525.	—
4.3-18	A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385.	Rowlinson SW, Kiefer JR, Prusakiewicz JJ, Pawlitz JL, Kozak KR, Kalgutkar AS, et al.	—	—	—	J Biol Chem. 2003;278:45763-45769.	—
4.3-19	Pharmacological effects of N-[2-[[2-[2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetyl]oxy]ethyl]hyaluronamide (diclofenac Etalhyaluronate, SI-613), a novel sodium hyaluronate derivative chemically linked with diclofenac.	Yoshioka K, Kisukeda T, Zuinen R, Yasuda Y, Miyamoto K.	—	—	—	BMC Musculoskeletal Disorders. 2018;19:157-168.	—
4.3-20	A method of evaluating analgesics of the antiarthralgic type in the laboratory animal.	Belle AL, Tislow R.	—	—	—	J Pharm Exp Ther. 1950;98:19.	—
4.3-21	The pharmacological profile of 2-(8-methyl-10,11-dihydro-11-oxodibenz[b,f]oxepin-2-yl)propionic acid (AD-1590), a new non-steroidal anti-inflammatory agent with potent antipyretic activity.	Nakamura H, Yokoyama Y, Motoyoshi S, Ishii K, Imazu C, Seto Y, et al.	—	—	—	Arzneimittelforschung. 1983;33:1555-1569.	—
4.3-22	SA14867, a newly synthesized kappa-opioid receptor agonist with antinociceptive and antipruritic effects.	Tsukahara-Ohsumi Y, Tsuji F, Niwa M, Nakamura M, Mizutani K, Inagaki N, et al.	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2010;647:62-67.	—
4.3-23	Collagen arthritis as a relevant model for rheumatoid arthritis.	Trentham DE.	—	—	—	Arthritis Rheum. 1982;25:911-916.	—
4.3-24	Immunopharmacological studies on collagen-induced arthritis in dark Agouti (DA) rats.	Kamada H, Goto M, Matsuura S, Takaoka Y, Nagai H.	—	—	—	Jpn J Pharmacol. 1997;74:313-322.	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-25	Effects of a novel non-steroidal anti-inflammatory drug (M-5011) on bone metabolism in rats with collagen-induced arthritis.	Murakami N, Takase H, Saito T, Iwata K, Miura H, Naruse T.	—	—	—	Eur J Pharmacol. 1998;352:81-90.	—
4.3-26	Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis guidelines.	—	—	—	—	Arthritis Rheum. 2000;43:1905-1915.	—
4.3-27	OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines.	Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al.	—	—	—	Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:137-162.	—
4.3-28	OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009.	Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al.	—	—	—	Osteoarthritis Cartilage. 2010;18:476-499.	—
4.3-29	The physiological function of hyaluronic acid in synovial fluid; viscous, elastic and lubricant properties.	Ogston AG, Stanier JE.	—	—	—	J Physiol. 1953;119:244-252.	—
4.3-30	Review of the Mechanism of Action for Supartz FX in Knee Osteoarthritis.	Altman RD, Dasa V, Takeuchi J.	—	—	—	Cartilage. 2018;9:11-20.	—
4.3-31	Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium.	Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y.	—	—	—	Arch Histol Cytol. 1998;61:125-135.	—
4.3-32	Progress of research in osteoarthritis. Metalloproteinases in osteoarthritis.	Okada A, Okada Y.	—	—	—	Clin Calcium. 2009;19:1593-1601.	—
4.3-33	Hyaluronan inhibits matrix metalloproteinase-13 in human arthritic chondrocytes via CD44 and P38.	Julovi SM, Ito H, Nishitani K, Jackson CJ, Nakamura T.	—	—	—	J Orthop Res. 2011;29:258-264.	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別
4.3-34	Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast—comparison to its effects on osteoarthritic chondrocytes.	Alvarez-Soria MA, Herrero-Beaumont G, Sánchez-Pernaute O, Bellido M, Largo R.	—	—	—	Rheumatology (Oxford). 2008;47:627-633.	—
4.3-35	Metabolism of human articular chondrocytes cultured in alginate beads. Longterm effects of interleukin 1beta and nonsteroidal antiinflammatory drugs.	Sanchez C, Mateus MM, Defresne MP, Crielard JM, Reginster JY, Henrotin YE.	—	—	—	J Rheumatol. 2002;29:772-782.	—
4.3-36	ヒアルロン酸ナトリウム (SL-1010) の一般薬理作用 (第2編)。	松田 宏三, 松永 寛幸, 高木 邦格, 増田 幹生, 村田 学治, 池田 裕子, ほか。	—	—	—	薬理と治療. 1991;19:273-281.	—
4.3-37	高分子ヒアルロン酸ナトリウム (NRD101) の一般薬理作用 (第1報)。	斉藤 洋, 松木 則夫, 西山 信好, 小野 千鶴子, 鈴木 義裕, 福岡 千春, ほか。	—	—	—	薬理と治療. 1994;22:283-292.	—
4.3-38	SI-613製剤とSI-613PBS溶液の粘性の比較 (試験番号: TR-QC-048)。	██████████	—	—	—	生化学工業株式会社 社内資料. ██████████	—
4.3-39	Sodium Hyaluronate (SPH) のビーグル犬における6ヶ月間膝関節腔内投与による慢性毒性試験および回復試験 (2) 膝関節所見。	鈴木 啓太郎, 長野 聖, 後藤 幸子, 山口 敏二郎, 野村 章, 秋山 一夫, ほか。	—	—	—	応用薬理. 1985;29:83-93.	—
4.3-40	Sodium Hyaluronate (SPH) のウサギにおける3ヶ月間膝関節腔内投与による亜急性毒性試験および回復試験 (2) 膝関節所見。	鈴木 啓太郎, 長野 聖, 後藤 幸子, 山口 敏二郎, 野村 章, 秋山 一夫, ほか。	—	—	—	応用薬理. 1984;28:1059-1069.	—
4.3-41	高分子ヒアルロン酸ナトリウム (NRD101) のビーグル犬における皮下投与による急性毒性試験。	堀切和哉, 前田博, 栗尾和佐子, 尾崎清和, 上地俊徳, 平松保造, ほか。	—	—	—	薬理と治療. 1994;22:17-29.	—
4.3-42	Toxicology Evaluation of Drugs Administered via Uncommon Routes: Intranasal, Intraocular, Intrathecal/Intraspinal, and Intra-Articular.	Emami A, Tepper J, Short B, Yaksh TL, Bendele AM, Ramani T, et al.	—	—	—	Int J Toxicol. 2018;37:4-27.	—

第4部(モジュール4) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	添付資料 の別
4.3-43	FOREIGN BODY REACTION TO BIOMATERIALS.	Anderson JM, Rodriguez A, Chang TD.	—	—	—	Semin Immunol. 2008;20:86-100.	—
4.3-44	Immunohistochemical Study of CD68 using Specimens from "A 53-Week Intra-articular Knee Joint Repeated-Dose Toxicity Study of SI-613 Formulation in Cynomolgus Monkeys" (Study Number: SBL194-075).	Satake S.	—	—	—	Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.. 2018.	—
4.3-45	メルクマニュアル. 第18版. 日本語版	マーク・H・ビアーズ 編集.	—	—	—	日経BP社; 2006: 243.	—
4.3-46	Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 不純物Cの遊離塩基* in F344 Rats (Study Number: 0641).	—	—	—	—	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	—
4.3-47	Summary of Drinking Water Carcinogenicity Study of 不純物Cの遊離塩基* in B6D2F1 Mice (Study Number: 0642).	—	—	—	—	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	—
4.3-48	医薬品添加物事典2016. 第1版.	日本医薬品添加剤協会 編集.	—	—	—	薬事日報社; 2016: 148-152, 525-526.	—

*新薬承認情報提供時に置き換え

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子データ提出の有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4-1	ヒト血漿中SI-613濃度測定法バリデーション試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-2	ヒト血漿中SI-613の長期保存安定性試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-3	ヒト血漿中diclofenac及びdiclofenac-lactam濃度測定法バリデーション試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-4	ヒト血漿中diclofenac及びdiclofenac-lactamの長期保存安定性試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-5	ヒト血漿中DF-HA4濃度測定法のバリデーション試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-6	ヒト血漿中DF-HA4の長期保存安定性試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-7	ヒト尿中diclofenac及びdiclofenac-lactam濃度測定法バリデーション試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-8	ヒト尿中diclofenac及びdiclofenac-lactamの長期保存安定性試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-9	Partial Validation of a Method for the Determination of Diclofenac and Diclofenac-lactam in Human Urine	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-10	ヒト尿中DF-HA4濃度測定法のバリデーション試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—
5.3.1.4-11	ヒト尿中DF-HA4の長期保存安定性試験	██████████	20██年██月██日 - 20██年██月██日	██████████ ██████████	国内	—	評価資料	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.3-1	Metabolite Profiling in Plasma and Urine for “A Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SI-613 Intra-articular Knee Injection in Healthy Caucasian Male Subjects and Healthy Japanese Male Subjects (Protocol number; 613/1111)”	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 - 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	—	評価資料	—
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1-1	CLINICAL STUDY REPORT:613/1111 A Randomised, Double-blind, Placebo-Controlled, Ascending Single Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SI-613 Intra-articular Knee Injection in Healthy Caucasian Male Subjects and Healthy Japanese Male Subjects	生化学工業株式会社	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■、他1施設	外国	—	評価資料	無
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1-1	治験総括報告書:SI-613の変形性膝関節症患者を対象とした探索的試験(第II相試験)(治験実施計画書番号:613/1021)	生化学工業株式会社	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■、他9施設	国内	—	評価資料	有
5.3.5.1-2	治験総括報告書:613/1022 SI-613の変形性膝関節症患者を対象とした第II相試験(反復投与)	生化学工業株式会社	20■■年■■月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■、他17施設	国内	—	評価資料	有
5.3.5.1-3	治験総括報告書:613/1031 SI-613の変形性膝関節症患者を対象とした第III相試験(検証的試験)	生化学工業株式会社	2017年4月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■、他49施設	国内	—	評価資料	有
5.3.5.1-4	治験総括報告書:613/1033 SI-613の変形性関節症(肩関節、肘関節、股関節、足関節)患者を対象とした第III相試験	生化学工業株式会社	2017年9月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ 他43施設	国内	—	評価資料	有
5.3.5.2-1	治験総括報告書:613/1032 SI-613の変形性関節症患者を対象とした長期投与試験	生化学工業株式会社	2018年2月 ～20■■年■■月	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■、他9施設	国内	—	評価資料	有

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.3.5.4-1	CLINICAL STUDY REPORT:613/1121 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Repeated Intra-Articular Injection of SI-613 in Patients with Osteoarthritis of the Knee	生化学工業株式会社	2017年10月 ～2018年11月	██████████、他 10施設	外国	—	参考資料	無
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 症例一覧表								
5.3.7.1-1	第II相試験(613/1021)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.1-2	第II相試験(613/1022)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.1-3	第III相試験(613/1031)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.1-4	第III相試験(613/1033)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.1-5	第III相試験(613/1032)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.2 有害事象一覧表								
5.3.7.2-1	第I相試験(613/1111)	—	—	—	外国	—	評価資料	—
5.3.7.2-2	第II相試験(613/1021)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.2-3	第II相試験(613/1022)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.2-4	第III相試験(613/1031)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.2-5	第III相試験(613/1033)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.2-6	第III相試験(613/1032)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.2-7	第II相試験(613/1121)	—	—	—	外国	—	参考資料	—
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表								
5.3.7.3-1	第I相試験(613/1111)	—	—	—	外国	—	評価資料	—
5.3.7.3-2	第II相試験(613/1021)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.3-3	第II相試験(613/1022)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.3-4	第III相試験(613/1031)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.3-5	第III相試験(613/1033)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.3-6	第III相試験(613/1032)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.3-7	第II相試験(613/1121)	—	—	—	外国	—	参考資料	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.3.7.4 臨床検査値一覧表								
5.3.7.4-1	第I相試験(613/1111)	—	—	—	外国	—	評価資料	—
5.3.7.4-2	第II相試験(613/1021)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.4-3	第II相試験(613/1022)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.4-4	第III相試験(613/1031)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.4-5	第III相試験(613/1033)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.4-6	第III相試験(613/1032)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.4-7	第II相試験(613/1121)	—	—	—	外国	—	参考資料	—
5.3.7.5 臨床検査値推移図								
5.3.7.5-1	第II相試験(613/1021)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.5-2	第II相試験(613/1022)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.5-3	第III相試験(613/1031)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.5-4	第III相試験(613/1033)	—	—	—	国内	—	評価資料	—
5.3.7.5-5	第III相試験(613/1032)	—	—	—	国内	—	評価資料	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4 参考文献								
5.4-1	標準整形外科学. 第12版.	松野 丈夫, 中村 利孝, 総 編集.	—	—	—	東京: 株式会社医 学書院; 2014: 282-283.	—	—
5.4-2	変形性膝関節症－病態と保存療法.	古賀 良生, 編集.	—	—	—	東京: 株式会社南 江堂; 2008: 2-6.	—	—
5.4-3	Joint structure and function: a comprehensive analysis. 5th ed.	Levangie PK, Norkin CC, editors.	—	—	—	Philadelphia: F. A. Davis Company; 2011: 88 -93.	—	—
5.4-4	標準整形外科学. 第12版.	松野 丈夫, 中村 利孝, 総 編集.	—	—	—	東京: 株式会社医 学書院; 2014: 65- 68.	—	—
5.4-5	Expression analysis of three isoforms of hyaluronan synthase and hyaluronidase in the synovium of knees in osteoarthritis and rheumatoid arthritis by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction.	Yoshida M, Sai S, Marumo K, Tanaka T, Itano N, Kimata K, et al.	—	—	—	Arthritis Res Ther. 2004;6:514- 520.	—	—
5.4-6	変形性股関節症診療ガイドライン2016. 改訂第2 版.	日本整形外科学会, 日本股 関節学会, 監修. 日本整形 外科学会診療ガイドライン 委員会, 変形性股関節症診 療ガイドライン策定委員会, 編集.	—	—	—	東京: 株式会社南 江堂; 2016: 52- 53.	—	—
5.4-7	今日の整形外科治療指針. 第7版.	土屋 弘行, 紺野 慎一, 田 中 康仁, 田中 栄, 松田 秀一, 編集.	—	—	—	東京: 株式会社医 学書院; 2016: 409-412.	—	—
5.4-8	今日の整形外科治療指針. 第7版.	土屋 弘行, 紺野 慎一, 田 中 康仁, 田中 栄, 松田 秀一, 編集.	—	—	—	東京: 株式会社医 学書院; 2016: 831-832.	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-9	Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study.	Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, et al.	—	—	—	J Bone Miner Metab. 2009;27:620-628.	—	—
5.4-10	日本人の変形性関節症:ROADスタディより.	吉村 典子.	—	—	—	リウマチ科. 2012;48:706-710.	—	—
5.4-11	変形性股関節症診療ガイドライン2016. 改訂第2版.	日本整形外科学会, 日本股関節学会, 監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会, 編集.	—	—	—	東京: 株式会社南江堂; 2016: 10-13.	—	—
5.4-12	変形性膝関節症の管理に関するOARSI勧告 OARSIによるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン(日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版).	日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会.	—	—	—	2015	—	—
5.4-13	標準整形外科学. 第12版.	松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集.	—	—	—	東京: 株式会社医学書院; 2014: 687-692.	—	—
5.4-14	Review of the mechanism of action for Supartz FX in knee osteoarthritis.	Altman RD, Dasa V, Takeuchi J.	—	—	—	Cartilage. 2018;9:11-20.	—	—
5.4-15	添付文書: アルツ®関節注25 mg, 改訂第12版. 2016年7月	—	—	—	—	—	—	—
5.4-16	Intra-articular glenohumeral injections of HYADD® 4-G for the treatment of painful shoulder osteoarthritis: a prospective multicenter, open-label trial.	Porcellini G, Merolla G, Giordan N, Paladini P, Burini A, Cesari E, et al.	—	—	—	Joints. 2015;3:116-121.	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-17	Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis.	Tikiz C, Ünlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C.	—	—	—	Clin Rheumatol. 2005;24:244-250.	—	—
5.4-18	Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study.	Berg P, Olsson U.	—	—	—	Clin Exp Rheumatol. 2004;22:300-306.	—	—
5.4-19	Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500-2,000 kDa; HyalOne®) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study.	Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Lagana B, Germano V, Piscitelli P, et al.	—	—	—	Arch Orthop Trauma Surg. 2011;131:1677-1685.	—	—
5.4-20	Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the ankle: a prospective study.	Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, et al.	—	—	—	Osteoarthritis Cartilage. 2006;14:867-874.	—	—
5.4-21	Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial.	Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP.	—	—	—	J Hand Surg. 2008;33:40-48.	—	—
5.4-22	変形性股関節症診療ガイドライン2016. 改訂第2版.	日本整形外科学会, 日本股関節学会, 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会, 編集.	—	—	—	東京: 株式会社南江堂; 2016: 117-121.	—	—
5.4-23	Effect of diclofenac etalhyaluronate (SI-613) on the production of high molecular weight sodium hyaluronate in human synoviocytes.	Kisukeda T, Onaya J, Yoshioka K.	—	—	—	BMC Musculoskelet Disord. 2019;20:201.	—	—
5.4-24	Diclofenac systemic bioavailability of a topical 1% diclofenac + 3% menthol combination gel vs. an oral diclofenac tablet in healthy volunteers: a randomized, open-label, crossover study.	Moreira SA, Liu DJ.	—	—	—	Int J Clin Pharmacol Ther. 2017;55:368-372.	—	—
5.4-25	健康人におけるジクロフェナクナトリウム坐剤(ボルタレンサボ)および錠剤(ボルタレン錠)単回投与後の忍容性と生物学的利用性.	水島 裕, 丁 宗鉄, 矢船 明史, 東尾 尚宏, 稲上 雅之, 岩堂 俊雄, ほか.	—	—	—	炎症. 1988;8:475-482.	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-26	Guidance for Industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA).	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health.	—	—	—	1999	—	—
5.4-27	Recommendations of the OARSI FDA osteoarthritis devices working group.	Goldberg VM, Buckwalter J, Halpin M, Jiranek W, Mihalko W, Pinzur M, et al.	—	—	—	Osteoarthritis Cartilage. 2011;19:509-514.	—	—
5.4-28	Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations.	Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al.	—	—	—	Pain. 2005;113:9-19.	—	—
5.4-29	Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement.	Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al.	—	—	—	Ann Rheum Dis. 2005;64:29-33.	—	—
5.4-30	標準整形外科学. 第12版.	松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集.	—	—	—	東京: 株式会社医学書院; 2014: 106-117.	—	—
5.4-31	整形外科 痛みへのアプローチ5 肩の痛み.	寺山 和雄, 片岡 治 監修. 三笠 元彦 編集.	—	—	—	東京: 株式会社南江堂; 1998: 126-133.	—	—
5.4-32	一般住民検診における変形性肩関節症の有病率とリスクファクター.	小林 勉, 高岸 憲二, 山本 敦史, 設楽 仁, 一ノ瀬 剛, 下山 大輔, ほか.	—	—	—	肩関節. 2013;37:815-820.	—	—
5.4-33	運動器の痛み プライマリケア 肘・手の痛み.	菊池 臣一 編集.	—	—	—	東京: 株式会社南江堂; 2011: 160-165.	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-34	本邦における変形性足関節症の発生要因.	栃木 祐樹, 垣花 昌隆, 金子 智則, 小川 真人, 大関 寛.	—	—	—	日足の外科会誌. 2015;36:173-175.	—	—
5.4-35	標準整形外科学. 第12版.	松野 丈夫, 中村 利孝, 総編 集.	—	—	—	東京: 株式会社医 学書院; 2014: 715.	—	—
5.4-36	変形性膝関節症関節液とヒアルロン酸代謝.	並木 脩, 秋山 文世, 長谷川 清, 力丸 陽, 高橋 清二.	—	—	—	膝. 1983;9:69-73.	—	—
5.4-37	Drug safety data: How to analyze, summarize, and interpret to determine risk.	Klepper MJ, Cobert B.	—	—	—	Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2011: 187-189.	—	—
5.4-38	アナフィラキシーガイドライン. 第1版.	一般社団法人日本アレルギー学会, 監修, Anaphylaxis対策特別委員 会, 編集.	—	—	—	東京: 一般社団法 人日本アレルギー学会; 2014.	—	—
5.4-39	重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキ シー.	厚生労働省.	—	—	—	2008	—	—
5.4-40	重篤副作用疾患別対応マニュアル 非ステロイド 性抗炎症薬による蕁麻疹/血管性浮腫.	厚生労働省.	—	—	—	2008	—	—
5.4-41	Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases.	Subramanian H, Gupta K, Ali H.	—	—	—	J Allergy Clin Immunol. 2016;138:700-710.	—	—
5.4-42	医療事故の再発防止に向けた提言 第3号 注射 剤によるアナフィラキシーに係る死亡事例の分析.	一般社団法人日本医療安 全調査機構, 編集.	—	—	—	東京: 一般社団法 人日本医療安全 調査機構; 2018.	—	—
5.4-43	重篤副作用疾患別対応マニュアル 非ステロイド 性抗炎症薬による喘息発作(アスピリン喘息、解熱 鎮痛薬喘息、アスピリン不耐喘息、鎮痛剤喘息症 候群)	厚生労働省.	—	—	—	2006	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-44	OARS Clinical Trials Recommendations: An abbreviated regulatory guide to the clinical requirements for development of therapeutics in osteoarthritis.	L.S.Simon.	—	—	—	Osteoarthritis Cartilage. 2015;23:674-676.	—	—
5.4-45	Risk of serious NSAID-related gastrointestinal events during long-term exposure: a systematic review.	Schaffer D, Florin T, Eagle C, Marschner I, Singh G, Grobler M, et al.	—	—	—	MJA. 2006;185:501-506.	—	—
5.4-46	Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies.	Unprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL.	—	—	—	Eur J Intern Med. 2015;26:285-291.	—	—
5.4-47	Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis.	Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al.	—	—	—	BMJ. 2011;342:c7086.	—	—
5.4-48	Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis.	Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE.	—	—	—	Osteoarthritis Cartilage. 2016;1- 20.	—	—
5.4-49	抗菌薬の副作用とその発現機序.	堀 誠治.	—	—	—	日本化学療法学会 雑誌. 2004;52:293- 303.	—	—
5.4-50	筋骨格注射スキル 注射の原理原則と部位別実践テクニック. 第1版.	岸本 暢将 監訳.	—	—	—	東京: 株式会社羊 土社. 2008;52- 55,74-76,122- 125,156-158.	—	—
5.4-51	外傷性肘関節脱臼後の拘縮にヒアルロン酸ナトリウム(アルツ®)が効を奏した症例.	濱淵 正延.	—	—	—	医と薬学. 1990;24:1606- 1607.	—	—
5.4-52	Clinical evaluation of sodium hyaluronate for the treatment of patients with rotator cuff tear.	Shibata Y, Midorikawa K, Emoto G, Naito M.	—	—	—	J Shoulder Elbow Surg. 2001;10:209-216.	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-53	Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study.	Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R, Friedlander J, et al.	—	—	—	J Bone Joint Surg Am. 2008;90:970-979.	—	—
5.4-54	患者立脚肩関節評価法Shoulder36の評価意義の検討.	平川 義弘, 伊藤 陽一, 市川 耕一, 松本 一伸, 間中 智哉, 中村 博亮.	—	—	—	肩関節. 2013;37:941-944.	—	—
5.4-55	患者立脚肩関節評価法Shoulder36と客観的評価との関連性に基づく有用性の検討.	中野 禎, 村西 壽祥, 新戸 剛也, 桑野 正樹, 中土 保, 伊藤 陽一.	—	—	—	理学療法学. 2015;42:262-270.	—	—
5.4-56	Outcome evaluation in patients with elbow pathology: Issues in instrument development and evaluation.	MacDermid JC.	—	—	—	J Hand Ther. 2001;14:105-114.	—	—
5.4-57	Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the patient-rated elbow evaluation.	Hanyu T, Watanabe M, Masatomi T, Nishida K, Nakagawa T, Nishiura Y, et al.	—	—	—	J Orthop Sci. 2013;18:712-719.	—	—
5.4-58	Validity and reliability of a self-administered foot evaluation questionnaire (SAFE-Q).	Niki H, Tatsunami S, Haraguchi N, Aoki T, Okuda R, Suda Y, et al.	—	—	—	J Orthop Sci. 2013;18:298-320.	—	—
5.4-59	Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria.	Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, et al.	—	—	—	J Rheumatol. 2003;30:1648-1654.	—	—
5.4-60	Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan.	Fukuhara S, Bito S, Green J, Hsiao A, Kurokawa K.	—	—	—	J Clin Epidemiol. 1998;51:1037-1044.	—	—
5.4-61	Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey.	Fukuhara S, Ware JE, Kosinski M, Wada S, Gandek B.	—	—	—	J Clin Epidemiol. 1998;51:1045-1053.	—	—

第5部(モジュール5) 添付資料一覧

添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の 種類 (国内・外国)	掲載誌	評価資料・ 参考資料 の別	申請電子デー タ提出の有無
5.4-62	SF-36v2日本語版マニュアル.	福原 俊一, 鈴嶋 よしみ 編 著.	—	—	—	京都: 特定非営利活 動法人健康医療評 価研究機構. 2004.	—	—
5.4-63	EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life.	The EuroQol Group.	—	—	—	Health Policy. 1990;16:199–208.	—	—
5.4-64	EuroQol: the current state of play.	Brooks R, the EuroQol Group.	—	—	—	Health Policy. 1996;37:53–72.	—	—
5.4-65	Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L).	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al.	—	—	—	Qual Life Res. 2011;20:1727–1736.	—	—
5.4-66	Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study.	Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al.	—	—	—	Qual Life Res. 2013;22:1717–1727.	—	—
5.4-67	日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開 発.	池田 俊也, 白岩 健, 五十嵐 中, 能登 真一, 福田 敬, 齋 藤 信也, ほか.	—	—	—	保健医療科. 2015;64:47–55.	—	—
5.4-68	Medical application of hyaluronan.	Asari A.	—	—	—	Chemistry and Biology of Hyaluronan. 2004;457–473.	—	—

第3部(モジュール3)～第5部(モジュール5) 添付しなかった資料一覧

添付資料 番号	タイトル	添付していない理由
第3部(モジュール3)		
3.2 データ又は報告書		
3.2.R	各極の要求資料	該当資料なし
第4部(モジュール4)		
4.2 試験報告書		
4.2.1 薬理試験		
4.2.1.2	副次的薬理試験	該当資料なし
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験	該当資料なし
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.4 がん原性試験		
4.2.3.4.1	長期がん原性試験	該当資料なし
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験	該当資料なし
4.2.3.4.3	その他の試験	該当資料なし
4.2.3.5 生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験	該当資料なし
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.1	抗原性試験	該当資料なし
4.2.3.7.2	免疫毒性試験	該当資料なし
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験	該当資料なし
4.2.3.7.4	依存性試験	該当資料なし
第5部(モジュール5)		
5.3 臨床試験報告書		
5.3.1 生物薬剤学試験報告書		
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書	該当資料なし
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書	該当資料なし
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書	該当資料なし
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書		
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	該当資料なし
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	該当資料なし
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書		
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	該当資料なし
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書	該当資料なし
5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書		
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書	該当資料なし
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書		

第3部(モジュール3)～第5部(モジュール5) 添付しなかった資料一覧

添付資料 番号	タイトル	添付していない理由
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書	該当資料なし
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書	該当資料なし